

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 — N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTOXICATIONS AIGUES PAR LES DIGITALIQUES

(A propos de 30 Cas)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le

par

ZAÏDI Abdelaziz

Né le 15 Avril 1946 à EL-KSEUR (Sétif)

Membres du Jury

MM. B. KHATI	: Professeur de Pédiatrie et de Puériculture.....	} PRESIDENT
M. DRIF	: Professeur de Médecine expérimentale.....	
A. AIT-KHALED	: Professeur de Maladies Infectieuses.....	} JUGES
H. BENDJABALLAH	: Chargé de cours (Physiologie).....	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548213_0060

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 — N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTOXICATIONS AIGUES PAR LES DIGITALIQUES

(A propos de 30 Cas)

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le

par

Z A Ï D I Abdelaziz

Né le 15 Avril 1946 à EL-KSEUR (Sétif)

Membres du Jury

MM. B. K H A T I	: Professeur de Pédiatrie et de Puériculture.....	} PRESIDENT
M. D R I F	: Professeur de Médecine expérimentale	
A. AIT-KHALED	: Professeur de Maladies Infectieuses.....	} JUGES
H. BENDJABALLAH	: Chargé de cours (Physiologie).....	

* * * *

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes
cher Condisciples et selon la tradition d'Hippocrate. Je
promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de
la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et
n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis
dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui
s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser
de crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et
méprisé de mes confrères si j'y manque.

* * * *

JE DEDIE CETTE THESE :

- A ma mère

- A mon père

pour leur dire mon affection.

- A mon frère Hafid et Dadi

- A ma soeur Nadia

- A tous les miens, et particulièrement à mon oncle
Boualem et Allaoua

A tous mes amis

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur B. KHATI

Nous avons eu le privilège d'avoir fait un stage dans
votre service.

Vos qualités humaines ont toujours suscité notre
admiration.

Nous vous remercions d'accepter la présidence de notre
thèse.

A NOS JUGES :

- Monsieur le Professeur M. DRIF

Nous avons eu le privilège de travailler à vos côtés durant quatorze mois.

Vous n'avez jamais cessé de nous témoigner vos encouragements et de nous guider par vos précieux conseils. Vous nous avez suggéré le sujet de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer aujourd'hui notre sincère attachement.

- Monsieur le Professeur AIT-KHALED

Nous n'oublierons jamais le stage que nous avons effectué dans votre service.

Votre cordialité, votre accueil simple et aimable nous a profondément touché.

Nous ne saurons vous dire combien nous sommes heureux de vous compter aujourd'hui parmi nos juges.

- Monsieur le Docteur BENDJABALLAH

Nous connaissons vos qualités humaines et professionnelles.

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges.

L'objet de ce travail concerne l'étude d'une intoxication particulière et peu fréquente :

l'intoxication aigue par les digitaliques.

- A partir de l'analyse de 30 observations de sujets hospitalisés dans le service de Réanimation-Toxicologie.

- A partir des données recueillies dans la littérature, nous allons tenter de faire une mise au point concernant l'intoxication aigue par les digitaliques.

Le plan de ce travail est le suivant :

I/ INTRODUCTION

- A) Etude historique
- B) Etude botanique
- C) Chimie

II/ LES SUBSTANCES A ACTIVITE DIGITALIQUE

- A) Structure
- B) Métabolisme

III/ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LES DIGITALIQUES

IV/ ETUDE THEORIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LES DIGITALIQUES

V/ ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS

- A) Facteurs étiologiques
- B) Etude clinique, électrique et biologique.

VI/ ETUDE THERAPEUTIQUE

VII/ RESULTATS

VIII/ DETAIL DE NOS OBSERVATIONS

IX/ CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I/ II N T R O D U C T I O N

A) HISTORIQUE

Leonard FUCHS, médecin bavarois du XVème siècle fut le premier à préconiser l'utilisation thérapeutique d'une plante qu'il nomma Digitale à cause de la ressemblance de sa fleur avec un doigt de gant.

Mais c'est WITHERING qui, de 1773 à 1775, eut le mérite d'étudier son activité dans l'hydropisie et la tachycardie.

Claude NATIVELLE en 1808 parvint à extraire de la Digitale une digitaline rigoureusement pure et permit ainsi sa large utilisation thérapeutique.

B) ETUDE BOTANIQUE

De nombreuses plantes sont susceptibles de contenir des hétérosides cardio-actifs. Ainsi on distinguera trois grandes familles de plantes susceptibles de fournir un hétéroside.

1/ La famille des Scrofularinés : représentées par les digitales qui sont au nombre de deux :

- la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*)
- la digitale laineuse (*Digitalis lanata*).

a) La digitale pourpre fut la première connue. C'est une plante sauvage à belles feuilles pourpres poussant sur terrain siliceux. C'est pendant la deuxième année de sa végétation, au moment où la plante va fleurir, que ses feuilles sont récoltées (convention internationale).

Toutes les parties de la plante contiennent le principe actif et la composition du limbe des feuilles passe pour être fixe.

Ces feuilles doivent être desséchées à basse température ne dépassant pas 50°.

De nombreux facteurs peuvent faire varier l'activité de la plante nécessitant une récolte et un desséchage particulièrement soigneux.

Ainsi de *Digitalis purpurea* on extrait trois glucosides cardiotoniques :

- . La digitoxine : qui est la digitaline. Ce glucoside ne semble pas exister à l'état libre dans la plante fraîche. Il naîtrait au cours de la dessiccation du fait d'une action diastasique.

- . La gitoxine : existe dans les feuilles fraîches sous forme d'un complexe glucosé : *purpurea* - glucoside B.

- . La gitaline : existerait sous forme de *purpurea*-glucoside C.

b) Digitalis lanata : c'est une plante dont les fleurs sont à calice laineux et à corolle blanche.

On extrait depuis les travaux de STOLL et KREIN trois glucosides :

- . L'Acetyl Digitoxoside

- . L'Acetyl-gitoxoside

- . L'Acetyl-digoxoside ou lanatoside C

2/ La famille des Apocynacées :

a) Les strophantus : ce sont des plantes poussant essentiellement dans les zones intertropicales. Déjà les Pahouins du GABON et des SOMALIS empoisonnaient leurs flèches avec un suc extrait des semences de *Strophantus* ou du bois de l'Ouabaïo, provoquant la mort par " paralysie du coeur ".

Il existe trois espèces : *strophantus kombe*, *strophantus gratus* et *strophantus hispidus*.

De *strophantus kombe* on isole un glucoside : le K strophantoside et de *strophantus gratus* un autre glucoside : le G strophantoside appelé par ARNAUD l'ouabaïne.

b) *Thevetia Neeriifolia* : de cette plante on extrait un glucoside cardio-tonique : la Thevetine.

c) *Nerium oleander* : ou Laurier-Rose, est une plante des régions méditerranéennes qui a une hauteur de 2 à 3 mètres. Ses feuilles sont lancéolées, coriaces. Les fleurs sont roses ou blanchâtres. La drogue utilisée est la feuille qui renferme des tanins et un hétéroside : le Rutoside. Le principe actif est représenté par l'oléandrine ou oléandroside qui est un corps cristallisé peu soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.

3/ La famille de Liliacés : elle est représentée essentiellement par la Scille.

Il s'agit d'une plante bulbeuse appelée oignon marin. Elle pousse essentiellement sur les côtes méditerranéennes et atteint avec ses fleurs blanches une hauteur de 1,50 mètre.

Le Scillarène A est l'hétéroside extrait de cette plante.

4/ Le Muguet : ou *Convallaria Majalis*, possède également des propriétés tonicardiaques par l'intermédiaire de la Convallatoxine, glucoside à action strophantique.

C) ETUDE CHIMIQUE

Du point de vue chimique, ces glucosides ou hétérosides résultent de la conjugaison d'un ou plusieurs sucres suivant la nature du glucoside et d'une substance non sucrée différente également suivant le type du glucoside. Cette substance non sucrée est appelée genine ou aglucone. Cet aglucone a une faible activité cardiotonique, mais celle-ci est fortement augmentée quand une molécule glucidique est fixée sur le carbone n° 3 de cet aglucone.

Les tableaux des pages 8 et 9 montrent les principes actifs et la structure des constituants des différents hétérosides.

A. LES HETEROSIDES

8

Digitalis purpurea

glucoside A =	glucose			+ digitoxoside <u>digitoxoside</u> =	3 digitoxoses + digitoxigenin
glucoside B =	glucose			+ gitoxoside gitoxoside =	3 digitoxoses + gitoxigenin
gitoxine				gitaloside =	3 digitoxoses + gitaligenin

Digitalis lanata

glucoside A = (glucoside A)	glucose	+ acetyl digitoxoside <u>acetyl digitoxoside</u> =	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	+ digitoxoside	
glucoside B = (glucoside B)	glucose	+ acetyl gitoxoside acetyl gitoxoside =	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	+ gitoxoside	
glucoside C = (glucoside C)	glucose	+ acetyl digoxoside <u>acetyl digoxoside</u> =	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	+ digoxoside <u>digoxoside</u> =	3 digitoxoses + digoxigenin

Strophantus kambi

K Strophantoside = α glucose + β glucose + cymarose
+ strophantidine (ou cymarigénine)

Strophantus gratus et *Acocanthera ouabato*

G strophantoside (ouabaine) = rhamnase
+ Ouabargénine

Theretia nerifolia

Thérétoside (thévetine) = 2 glucoses + thévétose
+ thévétigénine (digitoxigénine)

Nerium oleander

Oléandrine = oléandrose
+ oléandrigénine

II/ LES SUBSTANCES A ACTION DIGITALIQUE

A) STRUCTURE

Ces substances sont constituées par la conjugaison d'un sucre et d'une genine (pages 17 à 23). Ces sucres sont selon le glucoside soit :

- D glucose
- L rhamnose
- L thévétose
- D digitoxose
- D cymarose
- L oleandrose

Ces sucres sont toujours sous forme pyranique et ont une configuration chaise. La liaison entre ces sucres se fait entre les carbones 1 et 4 en position B. La liaison 1 - 6 est exceptionnelle. Tous les sucres peuvent être attachés directement à la genine, sauf le glucose qui est généralement en bout de chaîne.

B) METABOLISME

On emploie les glucosides de la digitale depuis presque 200 ans et ce n'est que depuis quelques années que l'on connaît le métabolisme de ces glucosides.

1/ Absorption

L'absorption par voie digestive est variable d'un glucoside à l'autre et d'un individu à l'autre.

Ainsi par prise orale, la digitaline n'est pas hydrolysée dans l'estomac. Elle franchit la muqueuse intestinale en 30 secondes et son absorption est totale en moins de 2 heures.

L'absorption de l'acetyl digoxine est plus lente alors que celle de la cédilanide est quatre à cinq fois moindre.

L'ouabaine et la K strophantine ne sont pas absorbés per os; elles sont probablement détruites dans le tube digestif.

2/ Transport

Le transport sanguin des glucosides cardiotoniques se fait soit à l'état libre, c'est le cas des glucosides à action brève telle que la cédilanide, soit à l'état fixé aux protéines sériques, notamment aux albumines et aux lipoprotéines : c'est le cas de la digitoxine et de l'Acetyl digitoxine. En effet on a montré que 90% de digitoxine absorbée étaient liées à ces protéines sériques.

3/ Stockage

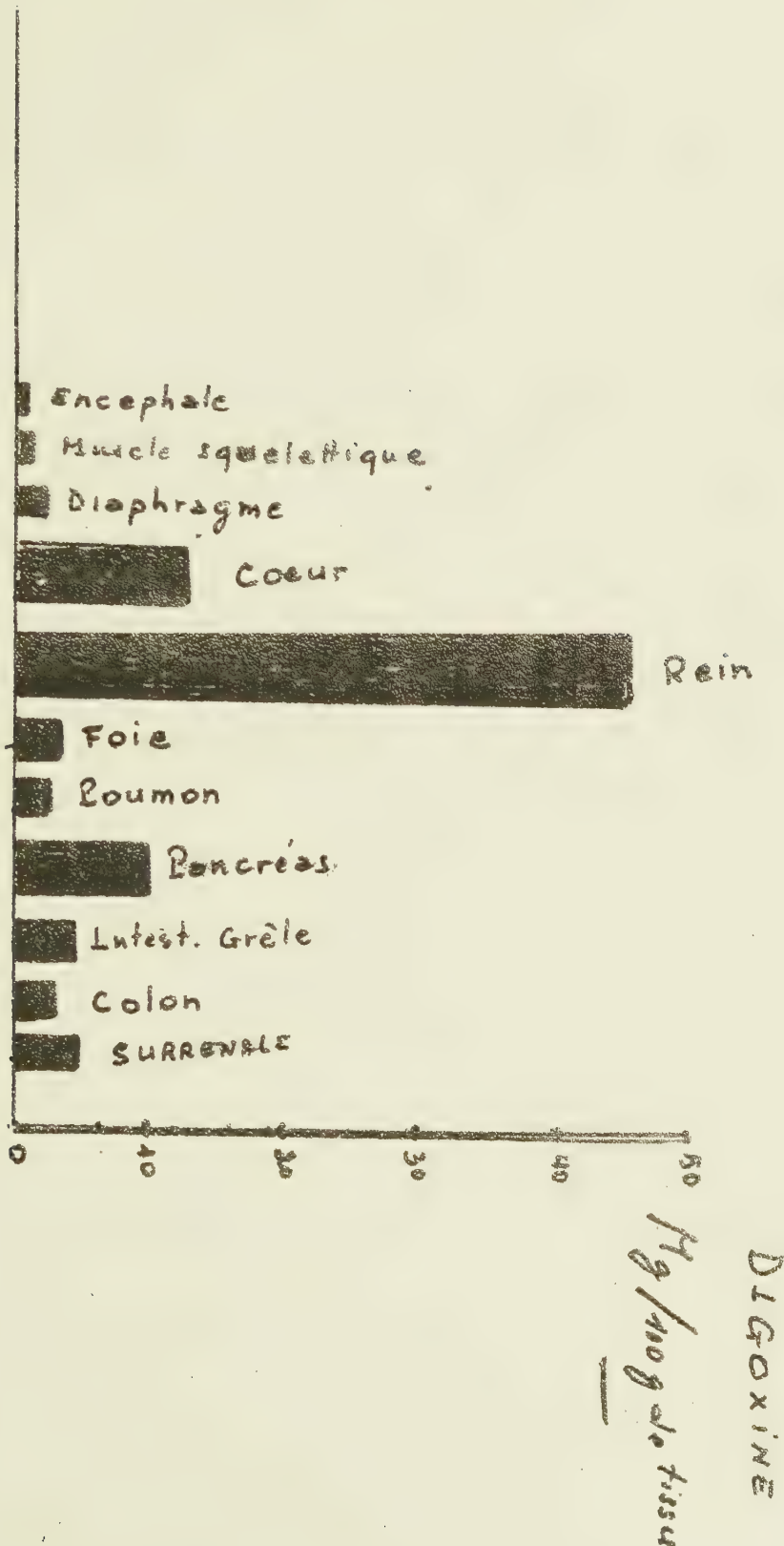
Contrairement aux données classiques les digitaliques ne présentent pas une affinité particulière de fixation sur le myocarde. En effet selon OKITA le myocarde ne fixe que 1% ou même moins de la dose administrée. Il a été démontré que le muscle squelettique fixe à peu près la même quantité que le myocarde, et que les lieux préférentiels de fixation sont le tube digestif, le rein, et le foie.

Pour la digoxine, c'est au niveau du rein que la fixation est la plus importante. (cf tableau n° 1)

4/ Pouvoir de cumulation et taux d'inactivation

a) Taux d'inactivation : ce taux représente la quantité de médicament inactivée en 24 heures. Ce taux est fonction à la fois de la dégradation, de l'élimination de la drogue et de l'existence ou non d'un cycle entéro-hépatique.

Tableau n° 1



Ainsi la Digitoxine, et l'Acetyl digitoxine ont un cycle entéro-hépatique.
Il n'existe pas pour la digoxine de cycle entéro hépatique. (cf tableau n° 2)

: : taux d'inactivation et cycle entéro-hépatique des
différents hétérosides.

Glucoside	Taux d'inactivation en 24 heures	Cycle entéro- hépatique
Digitoxine (Digitaline)	7 %	+++
Acetyl digitoxine (acylanide)	10 %	+++
Lanatoside C (Cédilanide)	20 %	+
Scillarène	environ 33 %	
K et G strophantus	environ 40 %	
Digoxine	environ 80% en 7 j.	0

Ce taux d'inactivation en 24 heures conditionne donc la durée d'action des différents glucosides.

b) Pouvoir de cumulation : ce pouvoir de cumulation est fonction du taux d'inactivation.

Pour expliquer ce phénomène de cumulation prenons l'exemple de la cédilanide qui a un taux d'inactivation en 24 heures de 20 %.

Ainsi, si l'on administre chaque jour une dose $\underline{d}$ de cédilanide, au moment où l'on donnera la dose du 2ème jour, 20 % de la dose pratiquée la veille aura été inactivée : le restant d'activité de la première dose sera donc de 80 % ou $\frac{4}{5} d$ auquel s'ajoutera la 2ème dose $\underline{d}$ et dès lors on aura la quantité $\frac{4}{5} d + \underline{d} = X$. Au 3ème jour on aura $\frac{4}{5}$ de $X + \underline{d}$ puisque X aura perdu 20 % ($\frac{1}{5}$ ème).

Le niveau d'activité s'élève donc avec chaque nouvelle dose, dont l'effet vient s'ajouter au reste d'activité des doses précédentes : c'est là le phénomène de cumulation.

Il arrive un moment où la quantité inactivée en 24 heures est juste compensée par la dose quotidienne $\underline{d}$ et de ce fait le niveau d'activité ne se lève plus : la cumulation a atteint son plafond.

Comme le taux d'inactivation en 24 heures est différent selon le glucoside considéré, il est clair que le pouvoir de cumulation est également variable d'un glucoside à l'autre.

5/ Elimination

Les digitaliques sont essentiellement dégradés sous l'action de systèmes enzymatiques au niveau du foie et de la flore intestinale.

Les produits de dégradations sont alors éliminés sous forme de métabolites actifs ou inactifs par le rein ou par les selles selon le glucoside considéré.

Cette dégradation se ferait selon deux mécanismes :

- une scission hydrolytique qui se poursuit jusqu'à la libération de la génine;
- une hydroxylation du stéroïde en position 12.

Il faut souligner que les produits résultant de l'hydrolyse ou des deux réactions sont oxydés puis glycuco-conjugés.

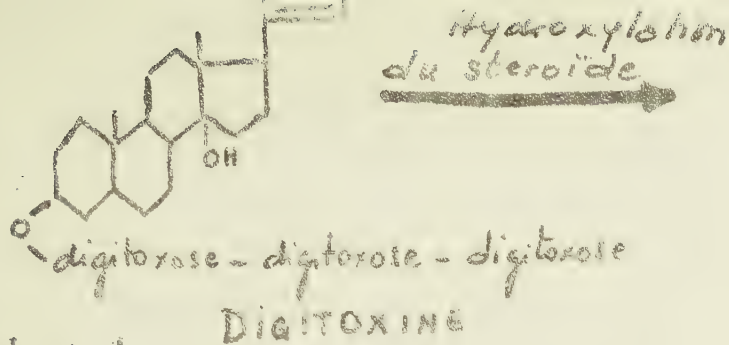
Le tableau n° 3 montre la transformation biologique de la digitoxine (selon WRIGHT et REPKE).

Il faut noter également qu'il existe parfois un cycle entéro-hépatique. L'existence ou non de celui-ci dépend de la polarité de glucosides.

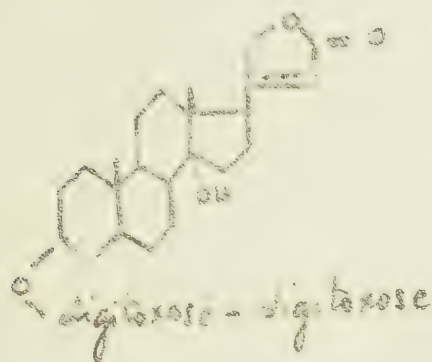
Ainsi les glucosides non polaires, c'est à dire, à liposolubilité accrue, comme par exemple, la digitoxine et l'Acetyl digitoxine, voient une fraction de leurs métabolites et de leur stockage, recyclés, excrétés avec la bile et réabsorbés par l'intestin.

Par contre, les glucosides polaires ont un cycle entéro-hépatique très réduit, voire même inexistant.

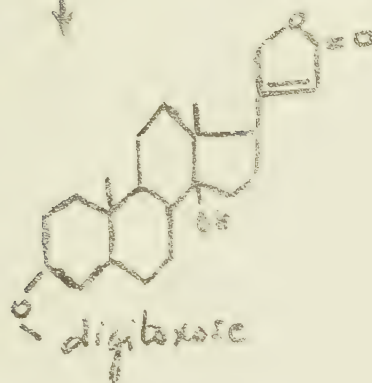
Le tableau n°4 montre le taux d'inactivité, le mode d'excrétion, la distribution et la cumulation des différents hétérosides.



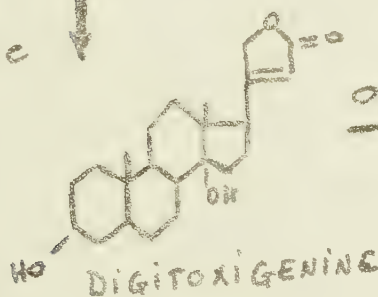
Hydrolyse
partielle



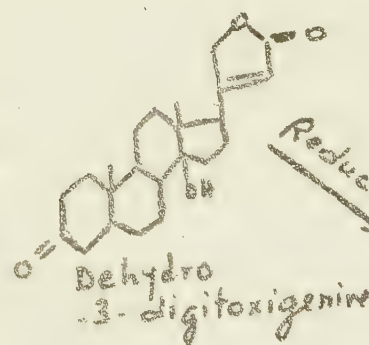
Hydr
Part



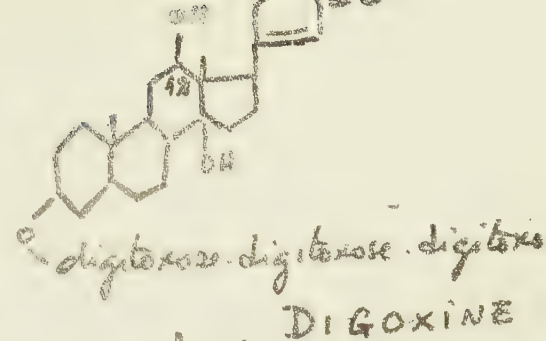
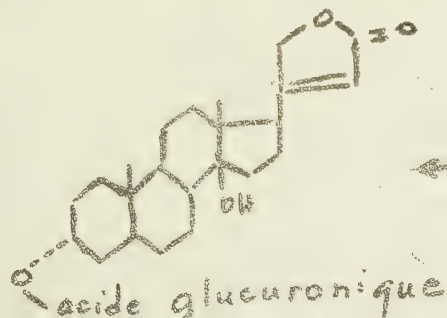
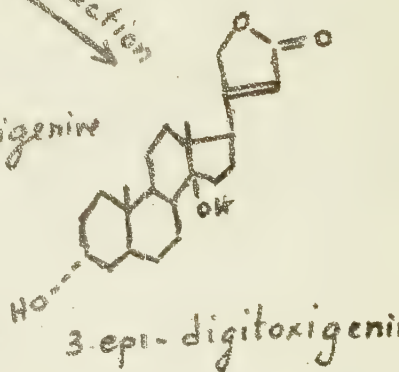
Hydro
totale



oxydation



Reduction



Hyd.
Part.

Hyd
Part

Hyd
Totale

Digoxigenine.

↓

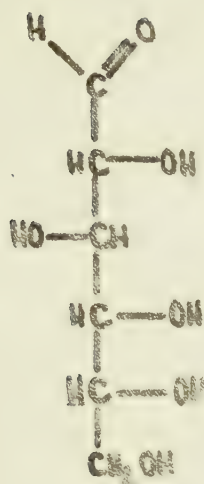
Même
sort

Tableau N° 3

Tableau n° 4

Produit	Méthode	Distribution	Taux d'inactivation en 24 h.	Excrétion	Cycle entéro-hépatique	Liaison protéidique	Cumulation
Digitoxine	marquée J 11	Vésicule jejunum colon rein foie ventricule muscle	7 % par jour	Urinaires (métabolites ++ supérieur à 80 %)	++ + (glucoside non polaire)	90 %	+++
Ouabaine	tritée	Myocarde sang X 4 ou 5		Urinaire (pas de métabolites)			
Cedilanide	marquée J 14	Coeur Foie rein	20 % par jour	pas de métabolites détectés dans le sérum, les selles et les urines		0	0
Digoxine	tritée	Rein Coeur Pancréas Grêle Surrénales Colon	80 % en 7 jours	Urinaire et fécale accessoirement. (Métabolites 15 à 20%)	0 (Glucoside polaire)		+

III. STRUCTURE DES OSES



D. glucose



L. rhénose



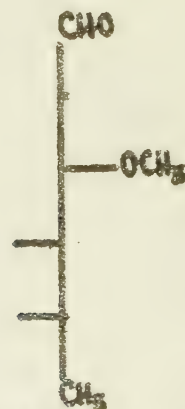
L. théréose



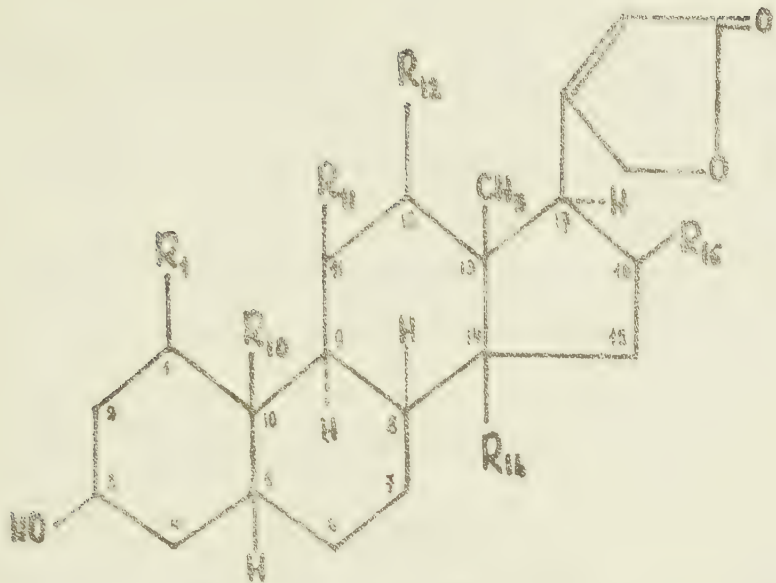
D. digitoxose



D. cytarose



L. oléandroze



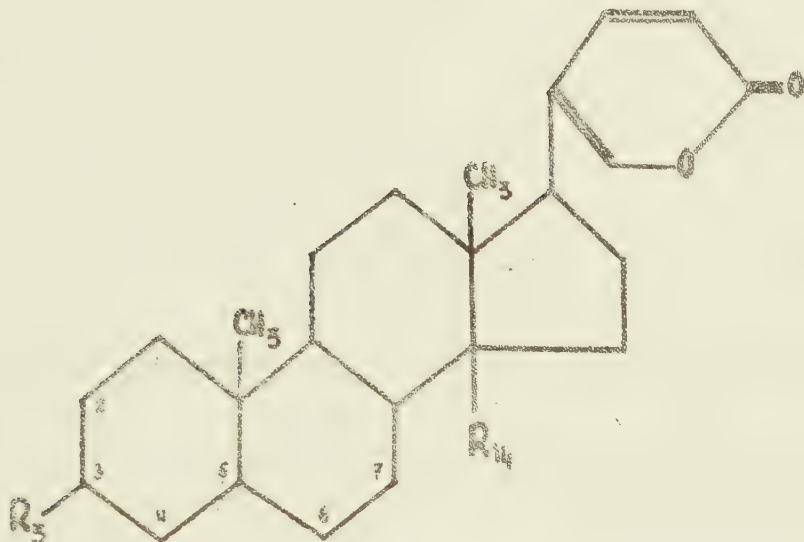
R ₁₀	R ₁	R ₁₂	R ₁₄	R ₁₅	D.C.	H.D.	Cx Ag. 65
CH ₃	=H ₂	=H ₂	HO-	=H ₂	Digitoxigénine		
hydroxy-3 β , 14 β cardénolide							
CH ₃	=H ₂	=H ₂	HO- $\begin{matrix} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{H} \end{matrix}$		Gitoxigénine		
hydroxy-3, 14, 16 cardénolide							
CH ₃	=H ₂	=H ₂	HO- $\begin{matrix} \diagup \text{OCHO} \\ \diagdown \text{H} \end{matrix}$		Gitaligénine Gitaloxigénine		
oxy-3 β , 14 β formyloxy-16 cardénolide							
CH ₃	=H ₂	$\begin{matrix} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{H} \end{matrix}$	HO- $\begin{matrix} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{H} \end{matrix}$	=H ₂	Digoxigénine		
hydroxy 3 β , 12, 14 Cardénolide.							

R_{10}	R_{11}	R_{12}	R_{14}	R_{15}	D.C.	H.D.	Cx 1965
$\begin{array}{c} \text{C=O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	$=\text{H}_2$	$=\text{H}_2$	$\text{HO}-$	$=\text{H}_2$	K Strophantidine		
hydroxy - 3 β , 14 formyl - 10 Cardénolide.							
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$=\text{H}_2$	$=\text{H}_2$	$\text{HO}-$	$=\text{H}_2$	Ouabaigénine		
hydroxy - 1, 7 β , 11, 14, 19 Cardénolide.							
$-\text{CH}_3$	$=\text{H}_2$	$=\text{H}_2$	$\text{HO}-$	$\begin{array}{c} \text{OC=O} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Oléandrigénine		
oxy - 16 dihydroxy - 3 β , 14 Cardénolide.							

remarque: l'Ouabaigénine a un OH en 5 à la place de l'H

glucoscellarène A = 2 glucoses + rhamnose
+ scillaridine A

B. LES GENINES



Δ	R_{14}	D.C.	H.D.	C ₁ 195
4.5	-OH	Scillarigénine		
3.4 et 5.6	-OH	Scillaridine		

IV. GLUCOSIDES UTILISES EN THERAPEUTIQUE

21

A. DES DIGITALES
- associations

B. DES STROPHANTUS

C. DU THEVETIA

D. DU NERIUM

E. DE LA SCILLE

A. DES DIGITALES

D.C.	N.D.	CX 1965
Digitoxoside° Digitoxine <i>digitoxoside du dihydroxy-3β,14β cardénolide</i>	Digitaline* Digicoryl	+
Acétyl digitoxine	Acylanide*	
Digoxoside Digoxine°	Digoxine* Coragoxine*	
<i>0. β-D. digitoxopyranosyl-1 (1 $\rightarrow$ 4). 0. β-D digitoxopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4). D. digitoxopyranoside]-3β dihydroxy-12β,14 5β cardén-20 (22) olide.</i>		
Acétyl digoxine	Acygoxine*	

D.C.	N.D.	Cx 1965
Lanatoside C°	Cédilanide*	
β -D-glucopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 4) - O - (O-acetyl-3 β -D-digitoxopyranosyl) - (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-digitoxopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 4) - β -D-digitoxopyranosido]-3 β dihydroxy- β -Cardia - 20 (22) olide.		
Deslanoside°		
Acetyl lanatoside C		
Acetyl lanatoside C		

associations

Giteline amorphe°		
Mélange de glucosides de Digitalis purpurea.		
	Digiplex*	
Glucosides totaux de Digitalis purpurea.		
	Digilanide*	
Mélange cristallisé isomorphe des glucosides initiaux (A, B et C) de Digitalis lanata.		
	Digilanatine*	
Mélange digitalique de Digitalis lanata.		

23.
B. DES STROPHANTUS

D.C.	N.D.	C. 1968	T SV
K Strophantoside	Strophantine* Kombe strophantine*		A
Ouabaine G Strophantoside G Strophantine	Ouabaine* Cardibaine*	+	A

C. DU THEVETIA

Thévétine	Thévina*		A
-----------	----------	--	---

D. DU NERIUM

Oléandrine	Nériol*		A
------------	---------	--	---

E. DE LA SCILLE

Scillarène	Scillarène*		C
------------	-------------	--	---

Effets des digitaliques sur le myocarde

L'action essentielle des digitaliques est d'augmenter la force de contraction du myocarde : c'est l'effet inotrope positif.

Les autres effets sont :

- action tonotrope positive : c'est à dire qu'ils augmentent le tonus du myocarde;

- action chronotrope négative : ils ralentissent du coeur;

- action dromotrope négative : ils entraînent une diminution de la conduction dans le faisceau de His. Un bloc auriculo-ventriculaire peut exister.

- Action bathmotrope négative : ils diminuent l'excitabilité du myocarde.

III/ ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'INTOXICATION DIGITALIQUE

A) ACTION DES DIGITALIQUES AUX DIFFERENTS ETAGES DU MYOCARDE

Cette action s'exerce par un double mécanisme : VAGAL et non VAGAL, dont les effets peuvent être selon les cas synergiques ou antagonistes.

- La digitaline a un effet vagal : au niveau du myocarde, elle augmente l'activité vagale, la sensibilité des récepteurs, en inhibant la cholinestérase. A la périphérie elle augmente la sensibilité des barorecepteurs de la crosse aortique et du sinus carotidien.

Au niveau central enfin, elle stimule les noyaux du vague, diminuant de ce fait le tonus sympathique.

- La digitaline a un effet non vagal : ceci se manifeste après vagotomie ou atropinisation.

On s'accorde actuellement pour distinguer deux composantes : d'une part un effet direct proprement dit, d'autre part un effet antiadrenergique d'autant plus important que l'activité sympathique de base est importante.

La digitaline exerce une action particulière à tous les étages du myocarde. Cette action est la résultante de son effet vagal et non vagal.

Classiquement, l'effet vagal de la digitaline ne s'exerce pas au-dessous du noeud auriculo-ventriculaire. Mais actuellement de nombreux arguments tendent à prouver qu'il existe des mécanismes cholinergiques au niveau des ventricules et de ce fait la digitaline pourrait y interférer.

Ainsi, au niveau :

- du noeud sinusal : l'effet vagal et l'effet direct et/ou antiadrenergique sont parallèles. L'effet vagal est cependant prédominant, voire exclusif pour certains. De ce fait la digitaline diminue l'automatisme donc la fréquence cardiaque.

- . Des oreillettes : à ce niveau, l'effet vagal et non vagal sont antagonistes. De toute façon l'effet résultant se traduit en règle par une diminution de la période réfractaire, un ralentissement de la conduction, et une diminution de l'excitabilité.

- . Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire : l'effet vagal et l'effet direct (et/ou antiadrenergique) sont parallèles. L'effet vagal est cependant largement prédominant.

En pratique la digitaline augmente la période réfractaire relative du N.A.V.

- . Ventricules : l'action prédominante à ce niveau est l'action directe.

Ainsi à des doses progressivement croissantes on observe au niveau du fibre :

- * un allongement bref de la durée du potentiel d'action, une augmentation de l'excitabilité,

- * à des doses supérieures, une diminution de la durée du potentiel d'action, une diminution de l'excitabilité;

- * à des doses véritablement toxiques, la conduction et l'automatisme sont déprimées.

- . Au niveau du faisceau de His-Purkinje : les effets de la digitaline à ce niveau sont comparables aux effets observés sur les ventricules, avec cependant deux particularités :

- 1) Le système His-Purkinje est plus sensible à la digitaline. Ceci est net au niveau de la conduction qui est déprimée, alors qu'elle est encore normale dans les fibres ventriculaires.

- 2) Ce système possède une automatisme que la digitaline diminue à des doses toxiques. Ainsi dans les intoxications digitales, le ralentissement de la conduction dans le système His-Purkinje joint au raccourcissement de la période réfractaire du ventricule favorise la survenue d'une fibrillation ventriculaire.

Ainsi aux doses thérapeutiques, la digitaline, par son effet vagal, diminue l'automaticité, l'excitabilité, la conduction des fibres automatiques.

A des doses toxiques, essentiellement par son effet direct (et/ou antiadrenergique), elle augmente l'automaticité, déprime l'excitabilité et la conduction de ces mêmes fibres. Par ailleurs, elle diminue la période réfractaire effective, l'excitabilité, la conduction des fibres non automatiques.

De plus, les digitaliques ont une action inotrope positive, c'est à dire qu'ils augmentent la force de contraction des fibres myocardiques. En effet de nombreux auteurs ont confirmés l'action inotrope des digitaliques : MASSON en effectuant chez des sujets non anesthésiés des cathétérismes du ventricule droit ou gauche à la faveur de communication inter-auriculaire, a injecté des doses importantes de ouabaïne. Il a constaté une augmentation de la vitesse maxima de montée de la pression intra ventriculaire. Ceci montre bien que les digitaliques augmentent nettement la contractilité du myocarde.

De plus, au décours d'interventions, des études ciné-radiographiques, avant et après administration de digitaliques, permettent une analyse du déplacement des index, systole par systole, corrélativement à la mesure de la pression ventriculaire. Dans ces cas, les digitaliques augmentent la contraction du myocarde.

Etages du myocarde	Basse concentration Haute concentration	Automatocité	Excitabilité	Période réfractaire	Rapidité de conduction
Oreillettes	Basse concentration Haute concentration		diminuée diminuée	diminuée augmentée	diminuée diminuée
Noeud sinusal	Basse concentration Haute concentration	diminuée diminuée			
Noeud auriculo ventriculaire	Basse concentration Haute concentration	diminuée augmentée		augmentée augmentée	diminuée diminuée
His-Purkinje	Basse concentration Haute concentration	diminuée augmentée			diminuée diminuée
Ventricule	Basse concentration Haute concentration		augmentée diminuée	diminuée augmentée	augmentée diminuée

Résumé des effets de la Digitale sur les propriétés électrophysiologiques du coeur (d'après FRIEDBERG)

B) MECANISME D'ACTION DES DIGITALIQUES AU NIVEAU CELLULAIRE

Selon les données récentes, les glucosides cardiotoniques posséderaient deux modes d'action qui concourent tous deux à l'augmentation de la contractilité cardiaque.

- Ils libèrent une plus grande quantité d'énergie,
- ils favorisent une meilleure utilisation de cette énergie.

1) L'augmentation de la libération d'énergie : est loin d'être prouvée. Elle n'a jamais été mise en évidence, ni par la détermination de la consommation d'oxygène, du glucose, ou des acides gras.

D'autre part, ni l'ATP, ni les phosphorylations ne sont augmentées par les glucosides.

Cette théorie n'ayant reçu aucune confirmation, n'est pas admise actuellement par la majorité des auteurs.

2) L'amélioration de l'utilisation de l'énergie : peut être réalisée selon deux modalités :

- soit par modification des transferts ioniques à travers la membrane cellulaire,
- soit par action directe sur l'élément contractile, actomyosine et myosine, par une meilleure conversion de l'énergie chimique en énergie mécanique.

Cette action directe a été émise après qu'on eut constaté que les glucosides cardiotoniques augmentent la capacité de la myosine à fixer du calcium et du potassium alors que les glucosides dépourvus d'action cardiaque ne possèdent pas cette propriété.

De plus, SMITH et FOZZARD ont montré que la digoxine marquée au Tritium s'accumule surtout au niveau des bandes H.

Ces constatations permettraient donc de penser que l'action primaire des glucosides porterait sur l'élément contractil de la fibre myocardique.

Mais actuellement la majorité des auteurs admettent la théorie selon laquelle les digitaliques agissent par modification des transferts ioniques à travers la membrane cellulaire.

En effet grâce à l'association de 2 procédés expérimentaux on est parvenu à obtenir des notions satisfaisantes sur certains aspects de l'état fonctionnel du myocarde. Les 2 méthodes expérimentales utilisées sont les suivantes :

- une méthode électrophysiologique, qui permet par l'enregistrement des potentiels de membrane et des courants d'action, de saisir le développement chronologique des mouvements des électrolytes au niveau de la fibre myocardique.

- Une méthode radio isotopique qui permet de mesurer directement les mouvements des différents électrolytes, en particulier le sodium, le potassium et le calcium.

Ainsi au niveau du myocarde au repos, la répartition des électrolytes est inégale entre les espaces extracellulaires et intracellulaires. Ceci est d'ailleurs valable pour toutes les formations qui sont le siège d'une excitation.

Au niveau de la fibre myocardique, la concentration intracellulaire de K^+ est 30 fois supérieure à sa concentration extracellulaire. Pour le Na^+ , la concentration intracellulaire est 10 fois plus faible que la concentration extracellulaire.

Ces gradients de concentration contribuent à créer un potentiel de membrane dans ces fibres au repos par rapport au milieu extérieur.

La très faible perméabilité des membranes à Na^+ et l'existence d'une différence de potentiel dans le cas de K^+ s'oppose à l'égalisation de ces taux de répartition.

Même au repos, il se produit toutefois des mouvements de Na^+ et de K^+ de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ces mouvements sont appelés mouvements " passifs " car ils correspondent aux gradients de concentration de ces électrolytes.

En effet on a mesuré, sur des préparations de ventricules, un apport d'ions Na^+ et un départ de K^+ .

Ainsi on peut s'attendre à ce que ces mouvements passifs aboutissent à une diminution graduelle du potentiel de membrane et de l'excitabilité du myocarde. Mais on a montré qu'il existe des mécanismes de transport " actifs " qui compensent les mouvements passifs et, de ce fait, le potentiel de repos demeure constant.

Ce mécanisme de transport actif est sous la dépendance d'un enzyme : l'AT Pase qui est contenue dans la membrane des cellules myocardiques. En effet, grâce à cette AT Pase il se produit un transport d'ion Na vers l'extérieur et d'ion K vers l'intérieur de la cellule.

De plus, l'activité de l'AT Pase est étroitement liée à la concentration intracellulaire d'ions Na^+ et à la concentration extracellulaire de K^+ , et de ce fait toute élévation de ces paramètres en particulier à la suite de mouvements électrolytiques passifs, provoque une stimulation de ce système enzymatique donc une accélération du mouvement des électrolytes.

Grâce à cette rétro-action, il se produit un équilibre des flux dans les 2 sens et une stabilisation des concentrations.

Plus récemment on a démontré aussi l'existence d'un échange d'ions calcium à travers les membranes des fibres myocardiques.

En effet, les dosages du calcium radio-actif ont révélé la présence de trois fractions cinétiquement distinctes :

- une fraction dont l'échange est rapide, attribuée à l'espace extra-cellulaire et aux membranes cellulaires externes.

- Une fraction plus lente qui correspond au calcium intratubulaire et intracellulaire libre et dont la fixation est réversible.

- Une fraction qui n'est pas échangée ou qui ne peut l'être qu'à certaines conditions. Cette fraction serait située dans les lieux de mise en réserve des mitochondries et du réticulum sarcoplasmique.

Le maintien des concentrations intra et extra cellulaires de Ca^{++} est attribué parfois à un mécanisme de transport régi par l'ATP (analogue à la pompe à sodium), parfois à un phénomène d'échange dépendant des gradients de Na^+ .

Pour une partie, au moins, des échanges de calcium dans le myocarde, la stimulation de l'afflux ou du reflux est fonction des concentrations intra ou extra cellulaires élevées de Na^+ (REUTER en 1970).

Sous l'influence d'une excitation, les flux transmembranaires des électrolytes varient nettement. Ainsi la dépolarisation initiale est attribuée à une augmentation subite de la conductibilité des membranes à l'égard de l'ion Na^+ , produisant passagèrement un fort accroissement de l'afflux de cet élément.

La phase de repolarisation ultérieure s'explique par une diminution à transporter l'ion Na^+ et par une augmentation graduelle à transporter K^+ .

Ce qui est certain c'est que ce courant d'action dépend également de la concentration extra-cellulaire d'ion Ca^{++} .

En effet il est prouvé qu'il existe :

- une compétition entre les ions Na et Ca (LUTIGAU et NIEDERGERKE 1958),

- un parallélisme entre le flux entrant de Ca^{++} et l'importance de la contraction (LANGER et BRADY en 1963).

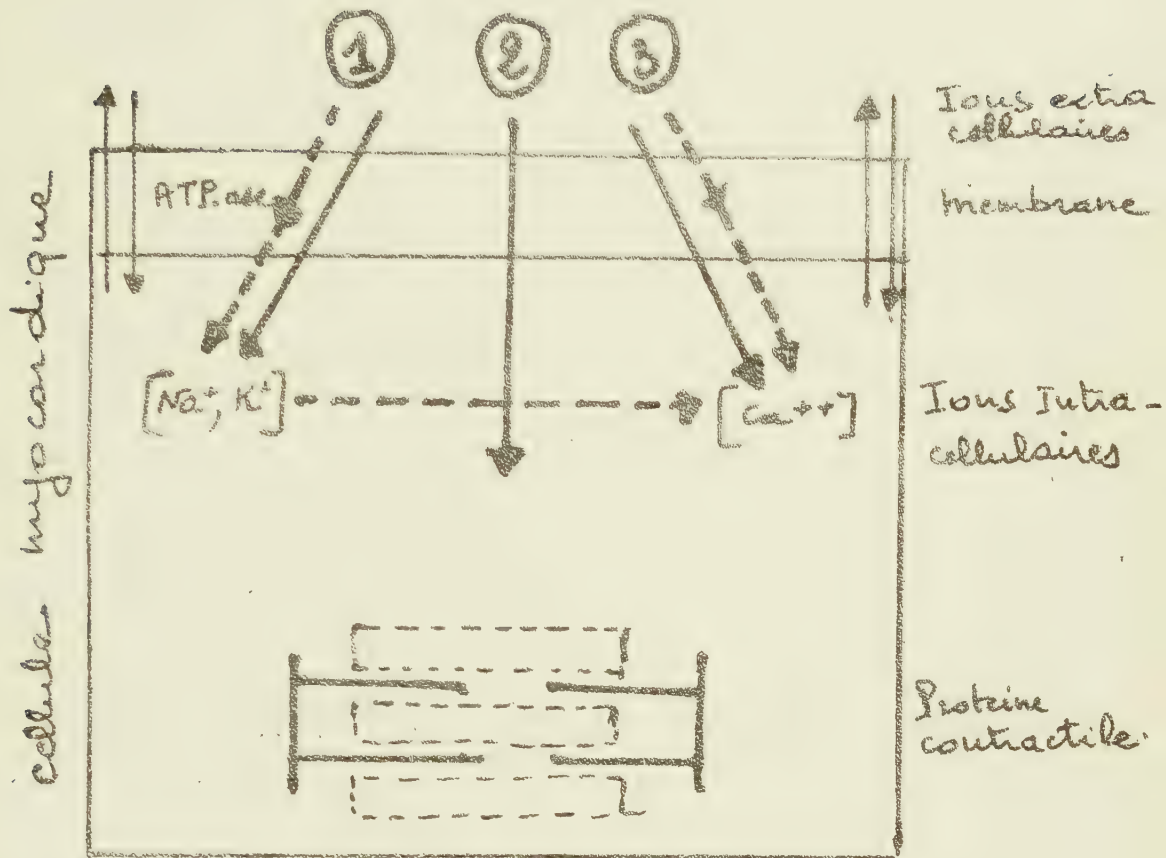
- Des migrations intracellulaires du Ca^{++} allant des myofibrilles, en systole, vers les espaces intermyofibrillaires, en systole, vers les espaces intermyofibrillaires en diastole (WINEGRAD en 1965).

Lors d'une intoxication digitalique, on enregistre toujours une réduction sensible du courant d'action et une diminution du potentiel de repos. Les mesures des bilans de K^+ et de Na^+ ont contribué à fournir une explication de ces phénomènes.

En effet, on a montré que lors d'une intoxication par les cardiotoniques, il se produit un blocage du transport actif de l'ion Na^+ à la suite d'une réaction du glucoside avec l'ATPase membranaire, on note alors une perturbation de l'afflux de l'ion K^+ tandis que le reflux est augmenté. La perte globale de K^+ , pour le myocarde, conduit à une diminution du potentiel de repos, l'augmentation de ses mouvements efférents à une repolarisation plus rapide.

Quant au calcium, sa concentration intracellulaire est nettement augmentée par le fait qu'il se produit une mobilité accrue du calcium fixé qui se trouve dans le réticulum sarcoplasmique. De plus, l'augmentation de la concentration intracellulaire de l'ion Na^+ par blocage du transport actif à la suite d'une réaction du glucoside avec l'ATPase membranaire provoque un apport supplémentaire de calcium à partir du système longitudinal. Il en résulte un envahissement du cytoplasme par l'ion Ca^{++} et un effet de contraction permanent du coeur.

Action des glucosides.



Les glucosides cardiotoniques peuvent agir =

- ① sur la pompe à Sodium en inhibant la rentrée active de K^+ dans la cellule; éventuellement par l'intermédiaire de l'ATPase de la membrane
- ② sur la concentration intracellulaire en Ca^{++} ionisé. Cet effet peut être lié aux échanges Na^+ et K^+
- ③ sur l'élément contractile intracellulaire (Protéines) en influençant le degré de fixation des ions intracellulaires à ces protéines -

IV/ ETUDE THEORIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LES DIGITALIQUES

A) ETUDE CLINIQUE

1) Les troubles digestifs

a) Les vomissements : peuvent être des vomissements bilieux ou alimentaires, et sont le plus souvent incoercibles. Leur apparition s'échelonne entre quelques minutes et douze heures. Leur durée est sans rapport avec la dose de digitaline ingérée.

Ces vomissements, quand ils surviennent précocément peuvent être bénéfiques pour le malade, car ils permettent ainsi une élimination plus ou moins importante de la drogue.

Cependant, s'ils sont abondants et s'ils durent trop longtemps, ils sont à l'origine de troubles hydroélectrolytiques majeurs.

Ces vomissements sont très peu sensibles à l'atropine. Ils sont dus à une hypertonie vagale et peut être que la digitale agirait également sur un centre chemo-récepteur situé dans l'arée postrema de la moelle qui serait le point de départ de la voie afférente au centre du vomissement.

b) Parfois il peut s'agir uniquement de nausées, de brûlures épigastriques. Ceci est surtout vrai lors d'une intoxication par surdosage thérapeutique.

c) L'hypersialorrhée et le hoquet peuvent accompagner les vomissements.

d) Les douleurs abdominales et la diarrhée existent chez 20% des malades, toujours associés à des vomissements.

2) Troubles neurosensoriels : sont plus inconstants. Obnubilation et somnolence ou même agitation et angoisse surviennent dans un quart des cas. Chez certains malades il existe une véritable psychose aiguë avec confusion mentale et délire hallucinatoire. Cet état psychotique semble être plus fréquent quand le malade a reçu des doses importantes d'atropine dans un but thérapeutique antivomitif.

- L'asthénie musculaire est importante et quasi constante. Elle est souvent associée à des myalgies diffuses, des parosthésies et à des céphalées.

3) Les troubles oculaires

Les troubles visuels à type d'amblyopie, de dyschromatopsie de scotome scintillant sont très évocateurs mais rares.

La mydriase est habituelle avec parfois nystagmus et diplopie.

4) Troubles urinaires : il s'agit le plus souvent d'une oligurie. Il est difficile de faire la part dans sa genèse entre les perturbations hémodynamiques de ces malades (baisse du débit cardiaque avec peut être une vasoconstriction rénale) et la restriction hydrosodée à laquelle ces malades sont soumis s'ils sont cardiaques. De toute façon cette atteinte rénale est rarement préoccupante : en effet la diurèse se rétablit en général dans les 48 premières heures.

B) LES TROUBLES ELECTRIQUES

Ces troubles sont extrêmement variables. En effet, il peut s'agir d'une simple bradycardie sinusale, d'un flutter ou d'une fibrillation ventriculaire de très haute gravité.

DENTAN, étudiant 70 observations de sujets hospitalisés au centre anti-poison Fernand Vidal à Paris pour Intoxication aigue massive par les digitaliques signale :

- des troubles de la repolarisation dans 75% des cas;
- des troubles de la conduction dans 57% des cas;
- et des troubles de l'excitabilité dans 67% des cas.

Le tableau N° 5 montre les troubles électriques susceptibles d'être rencontrés lors d'une intoxication par les digitaliques.

Tableau n° 5

TROUBLES ELECTRIQUES

Troubles de la repolarisation :

- cupule digitalique
- aplatissement de ST.

Troubles de la conduction :

- bloc sino-auriculaire : rare
- B. A. V. du 1er, 2ème, 3ème degré

Troubles de l'excitabilité :

1) Troubles normotropes

- . bradycardie sinusale
- . tachycardie sinusale
- . arythmie sinusale

2) Troubles hétérotropes passifs

- . échappement nodal
- . échappement ventriculaire
- . Wandering Pacemaker)
- . rythme nodal) automatisme lors des blocs
- . rythme ventriculaire)

3) Troubles hétérotropes actifs

- . extrasystoles supraventriculaires
 ventriculaires
- . tachycardie supraventriculaires : sinusale, auriculaire,
 nodale.

Fibrillation et flutter auriculaire

Tachycardie ventriculaire

Fibrillation et flutter ventriculaire

JOUANNOT a établi un ordre de gravité croissante des différents troubles électriques qui peuvent survenir lors d'une intoxication par les digitaliques.

Il distingue alors 4 classes :

- Classe 1 :
- troubles de la repolarisation ventriculaire isolée
 - arythmie sinusale
 - bradycardie sinusale entre 60 et 40
 - Tachycardie sinusale entre 100 et 110
 - B.A.V. du 1er degré
 - Périodes de Luciani-Wenckebach.
- Classe 2 :
- bradycardie sinusale à 40
 - tachycardie sinusale à 110
 - tachycardie nodale
 - extrasystoles supraventriculaires
 - bloc sino-auriculaire du 3ème degré
 - B.A.V. du 2ème et 3ème degré (sans pauses ventriculaires à 3 mn).
- Classe 3 :
- Fibrillation auriculaire apparue
 - flutter auriculaire
 - tachycardie auriculaire avec B.A.V.
 - Tachycardie nodale avec aberration de la conduction
 - extrasystoles ventriculaires
 - tachycardies ventriculaires résolutes
 - B.A.V. avec pause égale à 3 mn.
- Classe 4 :
- Tachycardie ventriculaire non résolutive
 - flutter et fibrillations ventriculaires.

Tous les décès sont compris dans la classe 4.

De plus l'existence d'un trouble électrique ne préjuge nullement de l'avenir du malade. Ainsi tel malade ne présentait qu'une bradycardie sinusale peut faire inopinément une fibrillation ventriculaire et mourir.

C) TROUBLES ELECTROLYTIQUES

Ils sont dominés par les variations du capital potassique.

En effet, au début on assiste à une hyperkaliémie qui serait en fait une hyperkaliémie relative. Ceci est dû au fait que les digitaliques, en inhibant au niveau de la membrane cellulaire l'ATPase qui est l'élément clé du système actif d'échange Na^+/K^+ , diminuent l'entrée de potassium dans la cellule.

Plus tard, du fait des vomissements et éventuellement de la diarrhée, on assiste à une hypokaliémie.

A partir de quelle dose sont susceptibles d'apparaître les signes cliniques et électriques de l'intoxication par les digitaliques ?

Classiquement, les doses étaient extrêmement variables d'un sujet à l'autre. En effet 2 mg de digitaline suffisaient pour déclencher une intoxication digitalique; pour d'autres il fallait une absorption de 15 mg.

Actuellement grâce à de nombreuses méthodes de dosage des glucosides cardiotoniques dans le sang on est parvenu à déterminer une " zone toxique ". Mais chez certains sujets, cette zone toxique peut chevaucher sur une " zone thérapeutique " d'où le terme " de zone frontière " utilisé par BENTLEY et BURNETT. Cette zone se situe aux environs de 45 $\mu\text{g}/\text{ml}$.
cf. Tableau n° 6 .

Tableau n° 6 Dosages sériques de la digitoxine et de la digoxine (en $\mu\text{g/ml}$).

Glucoside	Zône thérapeutique $\mu\text{g/ml}$	Zône toxique $\mu\text{g/ml}$
Digitoxine	10 à 40 - moy. = 25	7 45 à 50
Digoxine	2 à 3	7 4

Les méthodes utilisées sont :

1) Dosages biologiques et spectrométriques : ces méthodes sont anciennes et abandonnées.

2) Méthodes isotopiques in vivo :

- . C 14
- . H 3

3) Méthodes isotopiques in vitro :

- . double dilution isotopique : H3 puis C 14
- . méthode radio-immunologique

4) Inhibition de l'ATPase :

86 RB
ATPase in vitro

Tout récemment WOOTMAN et BIGERT ont proposé une méthode de dépistage de l'intoxication par les digitaliques.

En effet, ces auteurs, en dosant les ions potassium et calcium dans la salive ont montré qu'il existe une augmentation nette de ces électrolytes dans la salive.

Les résultats ont été les suivants : $4,4 \pm 7$ meq/l pour le K⁺ et $7,6 \pm 3,5$ meq/l pour le Ca⁺⁺ alors que les valeurs retrouvées chez les sujets normaux sont de $22 \pm 3,1$ meq/l pour le K⁺ et $3 \pm 0,85$ meq/l pour le Ca⁺⁺.

Nous voyons donc que malgré toutes ces méthodes modernes, il est encore parfois difficile d'affirmer une intoxication digitalique (ceci est surtout vrai dans l'intoxication par surdosage thérapeutique).

Cependant GAULTIER en étudiant le taux plasmatique de digitaline chez 22 malades hospitalisés au centre antipoison Fernand-Widal pour intoxication aiguë par les digitaliques, a montré que, dans tous les cas, les taux sériques étaient nettement supérieurs aux taux thérapeutiques moyens. Il a même rapporté deux cas où les taux plasmatiques étaient considérables : 1600 mug/ml et 1200 mug/ml.

Ces dosages offrent un intérêt certain dans un centre de toxicologie dans le pronostic d'une intoxication aiguë par les digitaliques, et surtout dans l'établissement de certains diagnostics difficiles : le poly-intoxiqués. Ces dosages pourraient également guider la thérapeutique : " un taux plasmatique supérieur à 1 mg/l ne rend pas inconcevable l'indication d'une exsanguino-transfusion précoce " GAULTIER.

Ces dosages sont également d'une grande utilité dans les services de néphrologie où certains malades sont susceptibles de recevoir des digitaliques. En effet dans ces services, trop fréquemment on supprime la digitaline à ces malades à cause de l'apparition de certains signes tels que les nausées et les vomissements, qui sont compatibles avec une intoxication digitalique, alors qu'en réalité, il ne s'agit que de manifestations de l'insuffisance rénale.

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier la toxicité des digitaliques

. L'absorption gastro-intestinale : cette absorption peut varier d'un glucoside à l'autre, d'un sujet à l'autre. En effet on a montré que la digoxine est absorbée de façon médiocre dans les syndrômes de malabsorptions secondaires à une maladie intestinale. La présence d'aliments peut ralentir la vitesse d'absorption mais ne diminue pas le degré de l'absorption intestinale.

. Le métabolisme de la digitaline : on sait actuellement que certaines drogues telles que le phénobarbital, la phénylbutazone et le dilantin sont capables d'abaisser les concentrations sériques en digitaline, en stimulant les enzymes hépatiques qui métabolisent la drogue.

. L'hyperthyroïdie : un sujet hyperthyroïdien est plus " résistant " qu'un sujet normal aux digitaliques .

. L'état du myocarde : un coeur sain semble être plus résistant qu'un coeur malade (BLISS 1959). De même le myocarde d'un sujet jeune est plus résistant que le myocarde d'un sujet âgé pour une même dose de digitaline.

. L'existence ou non d'un cycle entéro-hépatique : la cholestyramine, une résine non absorbée, capte la digitoxine et est capable d'interrompre la circulation entéro-hépatique de la digitoxine administrée par voie parentérale à tel point qu'elle protège contre les doses lethales de digitoxine les animaux d'expérience. Ceci a suggéré la possibilité que cette drogue ou d'autres agents, administrés per os, fixant la digitaline, puissent être utilisés en clinique pour le traitement des intoxications digitaliques (BAZZANO G. 1970).

. La balance potassique : une hyperkaliémie comprise entre 4 et 6 meq/l augmente l'excitabilité, diminue l'automaticité, facilite surtout la conduction auriculo-ventriculaire, en inhibant l'effet déresseur du vague à ce niveau. C'est un effet donc antagoniste de celui de la digitaline.

Au contraire une kaliémie supérieure à 7 meq/l diminue l'excitabilité et l'automaticité, déprime la conduction auriculo-ventriculaire, en exagérant l'effet déresseur du vague et pour des kaliémies plus élevées, le potassium déprime la conduction auriculo-ventriculaire par action directe.

Quant à l'hypokaliémie, elle favorise l'exagération de l'automaticité induite par les fortes doses de digitaliques.

En effet, ceci a été constaté chez des sujets dialysés et digitalisés pour correction de l'hyperazotémie et de l'hyperkaliémie.

. Le pH sanguin : il modifie les mouvements ioniques. Ainsi l'Acidose qui augmente le taux de potassium extra cellulaire, augmente la " tolérance " à la digitaline.

Par contre l'alcalose, en diminuant le taux de potassium extra cellulaire, diminue " la tolérance " à la digitaline.

. Le calcium : les modifications de son taux intracellulaire régissent la fonction inotrope de la digitaline. Les variations de son taux extracellulaire joueraient un rôle sur la rythmicité; c'est ainsi que l'hypocalcémie diminuerait les arythmies d'origine digitalique (HOFFMAN B.F. 1969).

// TUDE // HERAPEUTIQUE

Le traitement de l'intoxication aiguë par les digitaliques doit se faire en milieu hospitalier. Il comporte :

- . le lavage gastrique qui reste une très bonne méthode d'épuration du toxique malgré l'absorption théorique très rapide du toxique et l'apparition précoce des vomissements.

En effet GAULTIER, chez un malade, a extrait par le lavage gastrique 1 mg de digitaline, trois heures après l'ingestion du toxique. Cependant ce lavage doit être pratiqué chez un sujet conscient ou intubé quand il est dans le coma.

- . Le repos au lit, jusqu'au 10ème jour.

- . La surveillance clinique, électrique biquotidienne voire même surveillance par " monitoring " tous que durent les signes électriques.

- . Assurer un apport hydrique par voie intraveineuse, dont l'importance dépend des vomissements, et éventuellement de la diarrhée.

Le sérum glucosé hypertonique doit être évité car il semble augmenter la toxicité des digitaliques en réalisant une déplétion potassique ou par un effet parasympathomimétique.

- . L'adjonction de sels de potassium : doit être guidée par l'ionogramme sanguin. On s'efforcera à maintenir la kaliémie dans les limites supérieures de la normale.

Ceci se fera donc par une perfusion d'une solution de sérum glucosé isotonique et de chlorure de potassium.

Certains préconisent l'adjonction massive et rapide de potassium lors des troubles de l'automaticité.

En fait de nombreux intoxiqués par les digitaliques ont une kaliémie initiale élevée, et de ce fait ne sont pas justiciables de sels de potassium. Nous voyons donc l'intérêt d'une surveillance soutenue tant sur le plan biologique, clinique, qu'électrocardiographique.

. L'atropine : elle est largement utilisée dans les bradycardies sinusales ou avec bloc auriculo-ventriculaire. Elle est efficace et corrige à elle seule l'éventuel collapsus.

Les doses nécessaires sont parfois considérables (4 mg/jour chez l'adulte) allant jusqu'à la mydriase et au délire atropinique.

L'action de l'atropine sur les vomissements induits par les digitaliques reste décevante.

. Le chlorhydrate d'isopropylnoradrenaline ou l'Isuprel et le lactate de sodium : sont difficiles à manier. Ils sont immédiatement efficaces sur les blocs auriculo-ventriculaires, mais sont dangereux :

- l'Isuprel à cause de son effet chronotrope positif : des coeurs digitalisés peuvent passer sous perfusion d'isuprel en quelques minutes de 40 à 150 pulsations par minute.

- Le lactate de sodium à cause de la surcharge sodée qu'il entraîne chez des malades en défaillance cardiaque pendant plusieurs jours; d'ailleurs, l'alcalose potentialise l'intoxication digitalique.

. La Diphenylhydantoïne a une remarquable efficacité dans les arythmies avec trouble de la conduction. Elle est utilisée à la dose de 300 à 500 mg par voie veineuse. De plus cette drogue créditée d'un effet favorable sur l'hyperexcitabilité ventriculaire, dépourvue d'effets inotropes négatifs, a semblé pour certains la plus utilisable.

. La Procaïnamide est efficace sur les extrasystoles ventriculaires, la tachycardie nodale, la tachycardie ventriculaire ou la tachycardie auriculaire avec bloc. Elle est particulièrement utile lorsque le potassium s'est montré inefficace ou que son administration est contre-indiquée. Elle sera administrée par voie intra-veineuse à la dose de 1 g/heure ou per os à la dose de 0,50 à 1 g toutes les six heures. L'hypotension est fréquente et peut nécessiter l'administration d'amines pressives. L'E.C.G. surveille l'apparition d'un bloc intraventriculaire et la majoration des troubles de la conduction auriculot-ventriculaire.

. La lignocaïne possède les mêmes indications que la procaïnamide et elle est du reste beaucoup plus maniable.

. La quinidine peut également supprimer les tachycardies ventriculaire et supraventriculaire induites par les digitaliques. Son inconvénient majeur est le fait que son administration s'accompagne très fréquemment d'hypotension.

N.B. : on ne doit pas administrer de procaïnamide ou de quinidine quand l'intoxication se présente sous forme d'un bloc auriculo-ventriculaire.

. Les bêta-bloquants : leur mode d'action ressort surtout de leurs effets " quinidine - like ", c'est à dire ils exercent une forte action antiarythmisanse vis à vis de l'ouabaïne et dépriment la fréquence ventriculaire maximale et protègent vis à vis de la tachycardie ventriculaire. Leur inconvénient majeur est leur effet dépresseur de la conduction. Ils ne peuvent être utilisés que s'il n'y a pas de troubles évidents de la conduction auriculo-ventriculaire, car, en cas de B.A.V., s'ils suppriment les foyers ectopiques, ils augmentent le degré du bloc.

. E.D.T.A. sodique : c'est un chélateur du calcium. Les doses d'EDTA nécessaires sont importantes : 3 g dilués dans 250 cc de sérum glucosé isotonique à faire passer en 20 minutes.

Son avantage est sa rapidité d'action au cours de tachycardies ventriculaires ou d'extrasystoles en salves.

Ses inconvénients sont la brièveté de son effet, l'hypotension et les crises de tétanie qu'il peut entraîner.

. Le choc électrique : a permis de traiter avec succès certaines tachycardies auriculaires paroxystiques avec bloc. En fait on s'est aperçu que cette méthode pouvait transformer les troubles du rythme dûs à la digitaline en troubles plus graves telle que la fibrillation ventriculaire.

. La pose d'une sonde endocavitaire pour entraînement électro-systolique interne continu. La pose de cette sonde doit être fait sous couvert de Bêta-Bloquants.

Cette sonde endocavitaire trouve ses indications quand il existe des troubles de l'excitabilité avec un ralentissement de la conduction.

Cette méthode n'est pas sans danger car la mort reste possible par fibrillation ventriculaire, septicémie ou tout simplement par panne du pace-maker.

VI/ ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS

A) ETIOLOGIE

1/ Fréquence

L'intoxication aigue par les digitaliques est à Alger une éventualité peut fréquente.

En effet, du 1er Janvier 1966 au 31 Décembre 1972, nous n'avons observé au Centre de Réanimation-Toxicologie que 30 cas d'intoxication aigue par les digitaliques. Si nous nous référons à la thèse de ZIDANE, ce chiffre ne représente que 0,9% des intoxications aiguës par produits exogènes.
cf. Tableau n° 7.

Tous les malades hospitalisés sont originaires d'Alger ou de sa proche banlieue, aussi, ces malades ne sont qu'un reflet infidèle de la fréquence réelle de cette intoxication dans notre pays surtout quand on sait que le laurier rose est très utilisé dans l'intérieur du pays comme abortif.

De plus, il est fort probable que bon nombre de sujets soient hospitalisés dans les services de cardiologie.

2/ Sexe

Durant une période de sept ans, les 30 malades hospitalisés dans le service se répartissent comme suit :

- 25 malades sont de sexe féminin
- 3 malades sont de sexe masculin
- 2 sont des enfants. (cf. tableau n° 8).

Tableau N° 7

- Nature et Nombre des TOXIQUES -

H E D I C A M E N T S	Psycho-tropes	Psycholeptiques	Barbituriques	630
			Hypnotiques non barb.	58
			Neuroleptiques	281
			Tranquillisants	441
			Analg.: Salicylés	103
		Psychoanaleptiques	Thymoanal: anti-depres.	73
			Noonanalept: amphétarino, éveil	22
		Psychodysleptiques	Machich	1
	Cardiotropes	Digitaliques Antifibrillants Anticoagul		35
M e n a g e r	Antibiotiques			
	Sulfarides			75
	Antiparasit			
	Vitamines hormones			32
	Autros			114
I n d u s .	Hydrocarbures	Pétrole		225
	Alcools			
M e n a g e r		Eau de Javel		198
		Esprit de sel		69
		Crésyl		53
		détergents-décapants-savons)		
A g r i c .		Organo-phosphorés		101
		Organo-Cholrés		104
V é g é t .		Chardon à glu		20
		Charpignons		5
		Anandés anères et autres		18

Tableau n° 8

Se x e	Nombre de cas	Pourcentage
féminin	25	83,3 %
Masculin	3	10 %
Enfants	2	6,6 %

Nous remarquons qu'il existe une nette prédominance féminine. Ceci s'expliquerait par le fait que, les personnes de sexe féminin soient beaucoup plus " tentées par le suicide.

En effet sur les 25 malades de sexe féminin hospitalisées dans le service pour intoxication aigue par les digitaliques :

- 16 ont absorbé le produit dans un but suicidaire,
- dans 7 cas, il s'agissait d'une intoxication aigue accidentelle,
- dans 2 cas, les circonstances de l'intoxication n'ont pu être précisées.

Nous remarquons également que toutes les femmes âgées de 60 ans ou plus, font partie des 7 cas d'intoxication accidentelle.

Quant aux 3 malades de sexe masculin, 2 ont voulu mettre fin à leurs jours volontairement. Dans le dernier cas (obs. n° 15) nous ignorons s'il s'agit d'une tentative de suicide ou d'une intoxication accidentelle.

Les 2 enfants, une fille et un garçon, tous deux âgés de 4 ans (obs. n° 26 et 27), ont ingéré le produit accidentellement.

3/ Age

A g e	Nombre	Pourcentage
0 à 15 ans	2	6,6 %
15 à 30 ans	9	30 %
30 à 50 ans	9	30 %
50 à 70 ans	10	33,3 %

Nous remarquons que l'intoxication aigue par les digitaliques intéresse très peu les enfants. Ceci est dû au fait que, très souvent, les parents sont avertis avec force par le médecin traitant quant à la toxicité du produit. Ainsi ils mettent très souvent la drogue hors de portée de leurs enfants. Par contre, cette intoxication est retrouvée avec une fréquence sensiblement égale dans les trois autres tranches d'âge (cf. tableau n°).

De plus, il est à noter que dans la tranche d'âge allant de 15 ans à 30 ans, seul 2 malades ont moins de 20 ans. De ce fait il en ressort de nos observations, que l'intoxication aigue par les digitaliques, intéresse volontiers les adultes jeunes (16 cas) alors que nous ne retrouvons que 10 cas de plus de 50 ans.

5/ Nature du produit en cause

Les drogues utilisées ont été les suivantes :

- . la digitaline : 16 fois, soit dans 53,3% des cas;
- . la cédilanide : 6 fois, soit 20 %
- . l'Acy lanide : 5 fois, soit 16,6 %
- . Le laurier a été par 3 fois la cause d'une intoxication aigue ne représentant ainsi qu'un pourcentage de 10 %.

Produit	Nombre de cas	Pourcentage
Digitaline	16	53,3 %
Cédilanide	6	20 %
Acy lanide	5	16,6 %
Laurier-rose	3	10 %

5/ La dose utilisée

Elle a été très variable.

Dans notre statistique les extrêmes se trouvent à 1,5 mg (dans 4 cas) et 9mg (dans un cas seulement). La majorité des malades a ingéré 3 à 4 mg de principe actif.

Nous remarquons que les malades qui ont présenté des signes cliniques et électriques assez importants pour une posologie relativement faible (1,5 mg à 2 mg) sont des sujets âgés et/ou présentant une tare cardiaque.

Ceci semble confirmer la notion classique de la sensibilité particulière aux digitaliques des sujets âgés et des " coeurs malades " déjà imprégnés par des digitaliques.

- : Quantité de toxique absorbée

D o s e	Nombre de cas	Pourcentage
1,5 à 3 mg	9	30 %
3 mg à 5 mg	5	16,6 %
supérieure à 5 mg	1	3,3 %
Indéterminée	15	50 %

B) ETUDE CLINIQUE

A titre d'exemples 2 observations sont analysées : observations N° 1.
(obs. N° 26).

L'enfant C.D., âgé de 4 ans est hospitalisé dans le service pour absorption accidentelle d'un demi flacon de digitaline de sa mère. Le malade est hospitalisé 2h 30 après l'incident.

A son arrivée un lavage gastrique est pratiqué, suivi d'un électrocardiogramme fait dans les minutes qui suivent.

Il montrait alors un rythme sinusal à 120/mm avec de nombreuses pauses auriculaires pouvant correspondre à un bloc sino-auriculaire et des troubles primaires de la repolarisation ventriculaires. cf. Electrocardiogramme n° 1.

Une heure après son hospitalisation, soit 3h 30 après l'absorption du toxique, l'enfant présente des douleurs abdominales, des vomissements très abondants et de la somnolence. La somnolence, les douleurs abdominales et les vomissements ont duré pendant trois jours.

L'ionogramme sanguin montre :

- un sodium à 140 meq/l
- un potassium à 3,9 meq/l.

Devant ce tableau clinique et biologique, le traitement suivant est administré :

- atropine : 1/2 mg/j par voie sous cutanée;
- S.G.I. : 250 cc) x 2/j
- . Insuline 7u)
- . Potassium 2g)

Cette thérapeutique a été maintenue pendant 5 jours.

Le malade est suivi de façon quotidienne tant sur le plan clinique, électrique que biologique.

En effet le lendemain :

- persistance des vomissements, des douleurs abdominales et de la somnolence.

Sur le plan biologique :

- Na : 141 meq/l

- K : 4 meq/l

Sur le plan électrique : (cf. électrocardiogramme N° 2).

Le rythme est irrégulier, parfois sinusal autour de 100/mn avec PR variable de 0,18 (bloc A.V. du 1er degré) à l'infini (bloc AV du 2ème degré). Parfois on observe une migration du Pacemaker du noeud sinusal à la région jonctionnelle auriculo ventriculaire avec diminution de la fréquence à environ 75/mn. Le QT persiste très court.

Cinq jours après son hospitalisation, les signes électriques ont disparu, l'ionogramme sanguin s'est normalisé : (Na : 142 meq/l, K : 4,3 meq/l).

L'enfant ne vomit plus depuis deux jours.

Les perfusions sont interrompues et l'administration de potassium per os à la dose de 1 g/j est maintenue jusqu'à la sortie de l'hôpital du malade.

Le bilan de sortie (15 jours après son admission) montrait :

Sur le plan biologique :

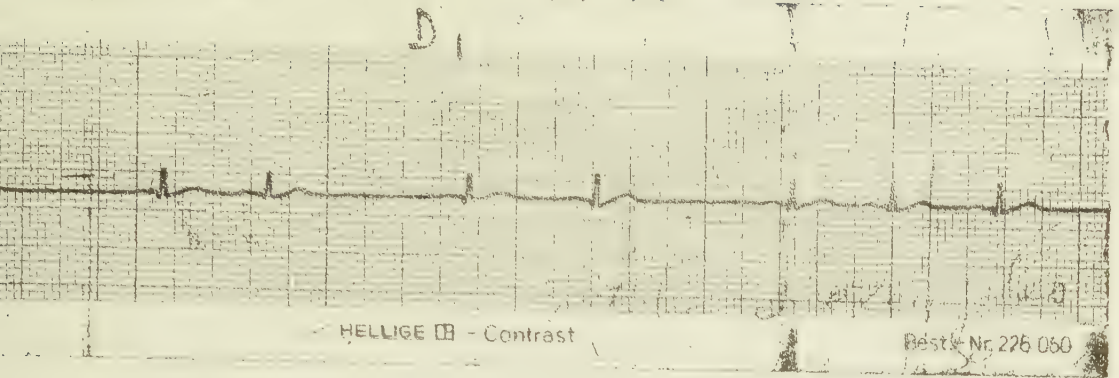
- Na⁺ = 142 meq/l

- K = 4,4 meq/l.

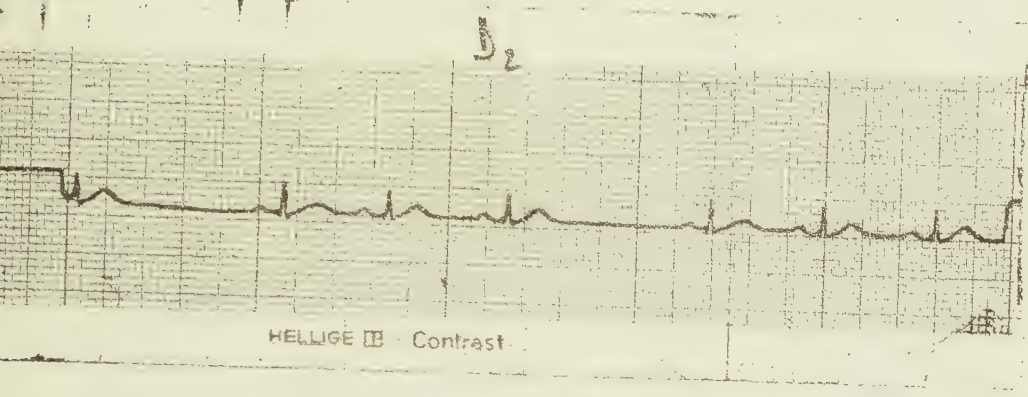
L'électrocardiogramme montrait un tracé normal pour l'âge (cf. électro n° 3).

100-
four

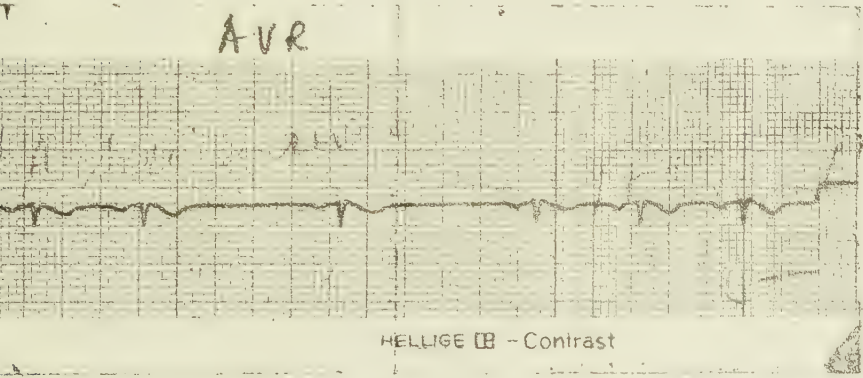
D₁



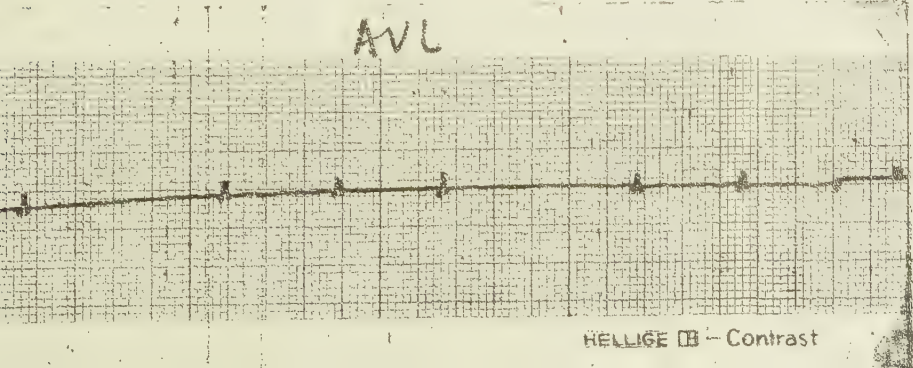
D₂



AVR



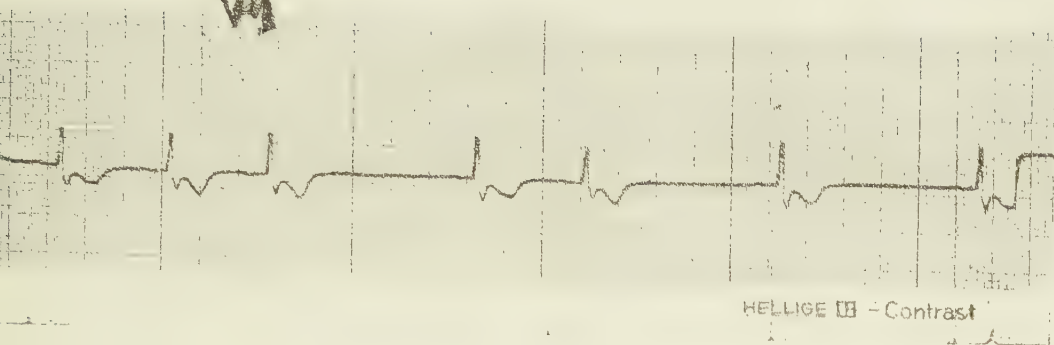
AVL



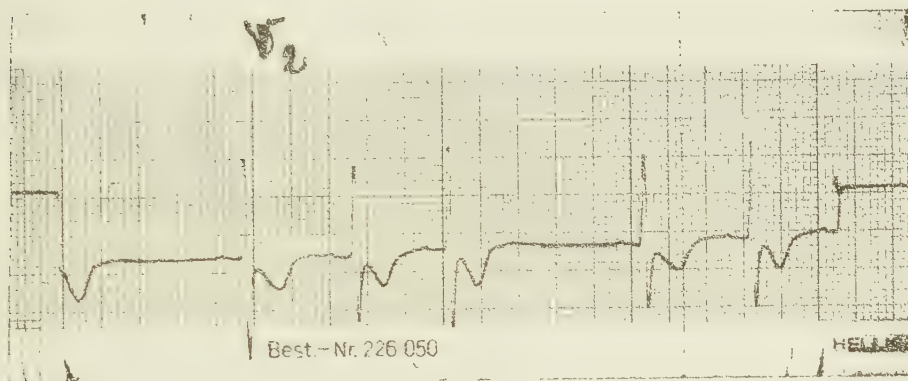
10 1

1st Jour

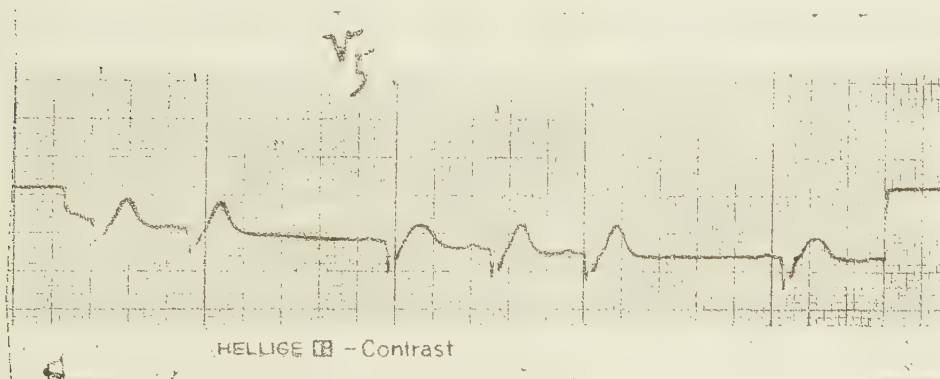
V₁



V₂



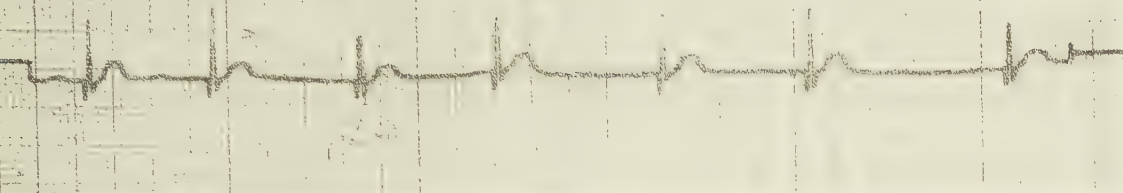
V₅



0-2

2nd Jour

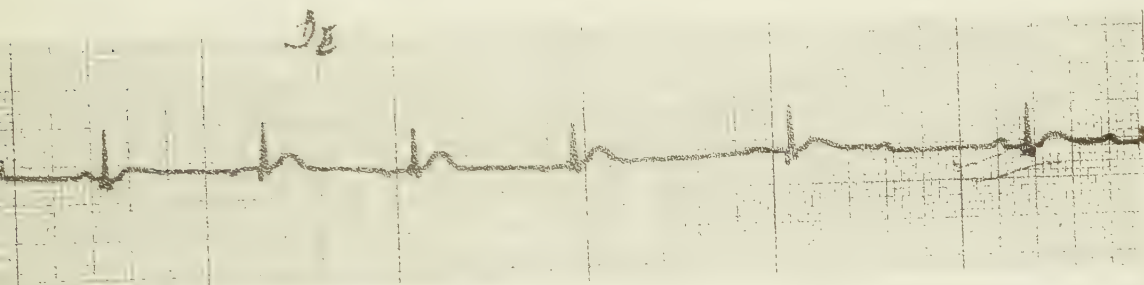
II



HELLIGE III - Contrast

Best-Nr. 226 050

II



HELLIGE III - Contrast

III

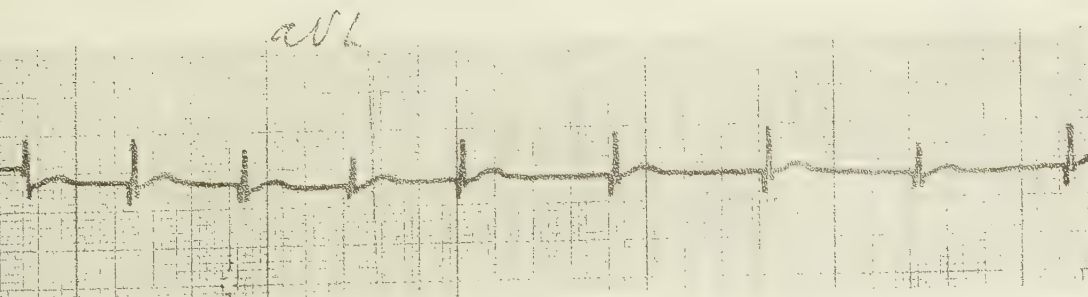


HELLIGE III - Contrast

Best-Nr. 226 050

HELLIGE III

aVL

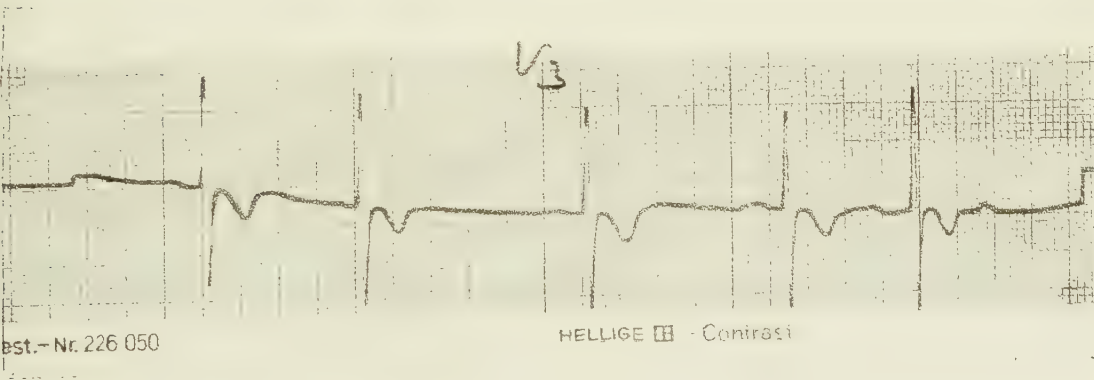
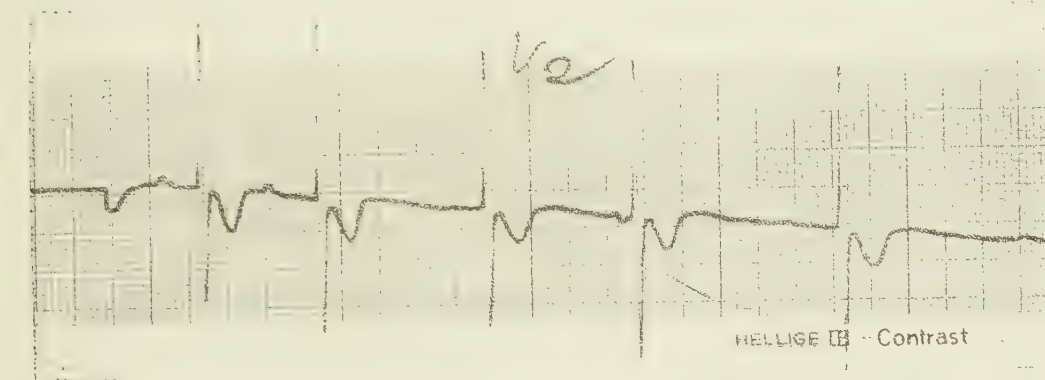


HELLIGE III - Contrast

Best-Nr. 226 050

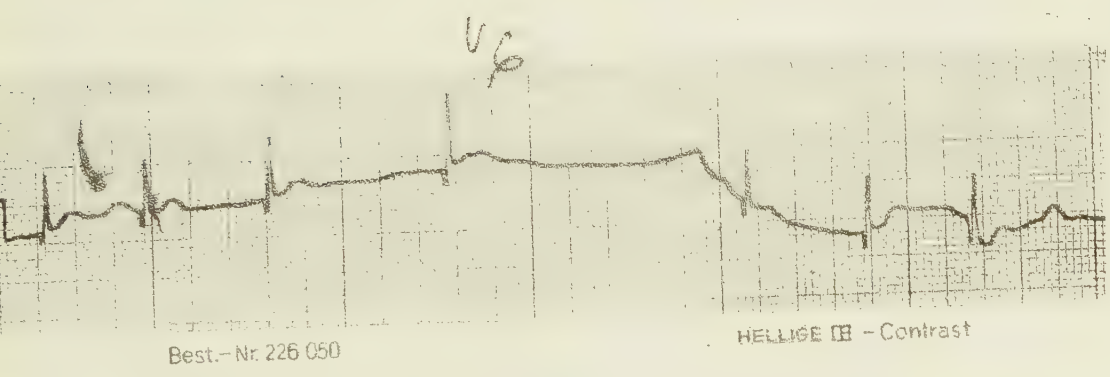
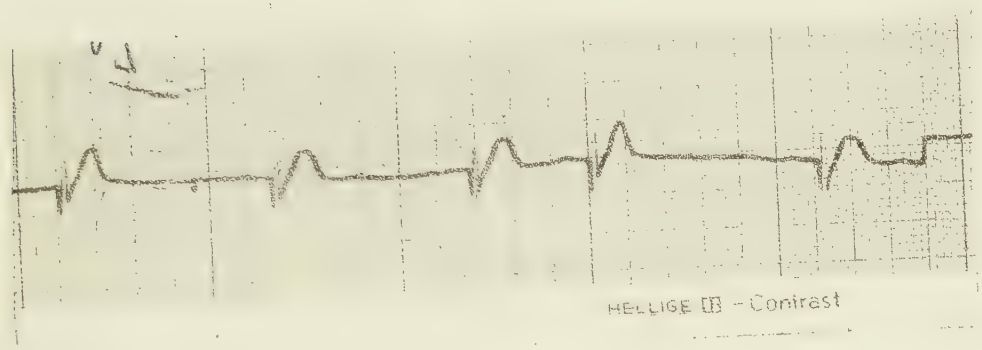
HELLIGE III

Nr 2



$2^{em} = \text{four}$

N° 21

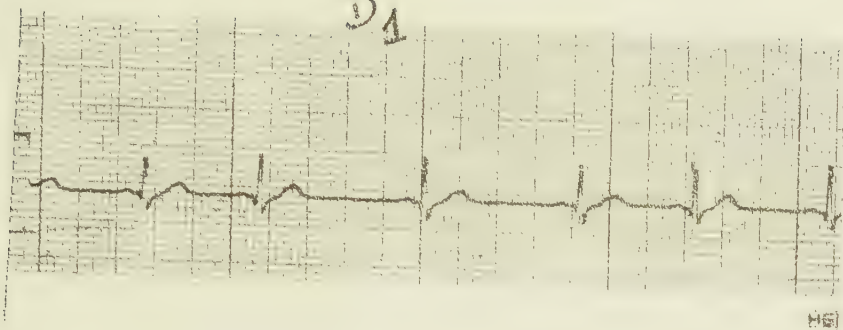


2^{em} Jour

4^o 3.

15^{cm} Jour

D₁



HG

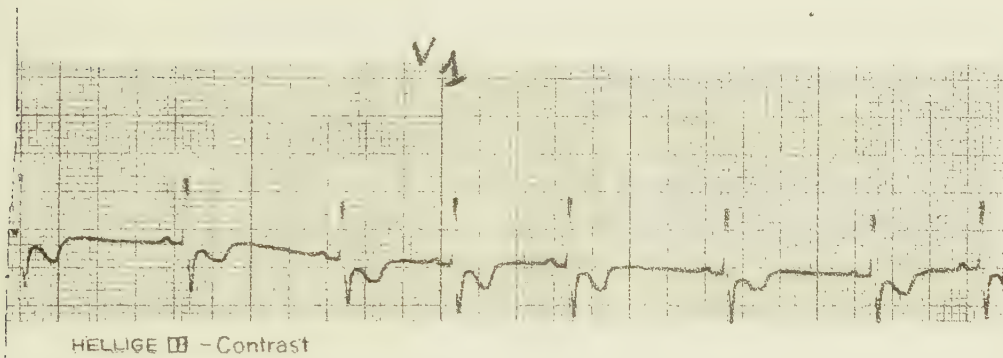
D₂



B - Contrast

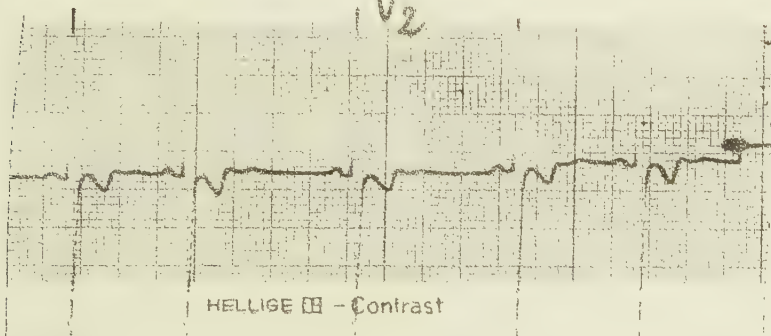
Best.- Nr. 226 050

V₁



HELLIGE B - Contrast

V₂



HELLIGE B - Contrast

Au total, l'enfant C.D. âgé de 4 ans hospitalisé dans le service pour intoxication accidentelle à la digitaline.

Le malade est traité par :

- ```
- repos au lit,
- S.G.I. : 250 cc X 2
 . Insuline : 7 unités
 . Potassium : 2 g
 } pendant 5 jours
```

puis Potassium per os : 1 g/j pendant 10 jours.

Le malade quitte le service guéri après 15 jours d'hospitalisation.

## Observation N° 2

Madame B.S. Âgée de 52 ans,porteuse d'une insuffisance mitrale traitée,est hospitalisée dans notre service pour intoxication volontaire à la digitaline (1/2 flacon).

La malade arrive dans le service 5 heures après l'absorption du toxique. Elle présente alors des vomissements, des douleurs abdominales et des vertiges.

Un ionogramme sanguin a été pratiqué. Il montrait :

- Na<sup>+</sup> : 138 meq/l  
- K<sup>+</sup> : 2,9 meq/l

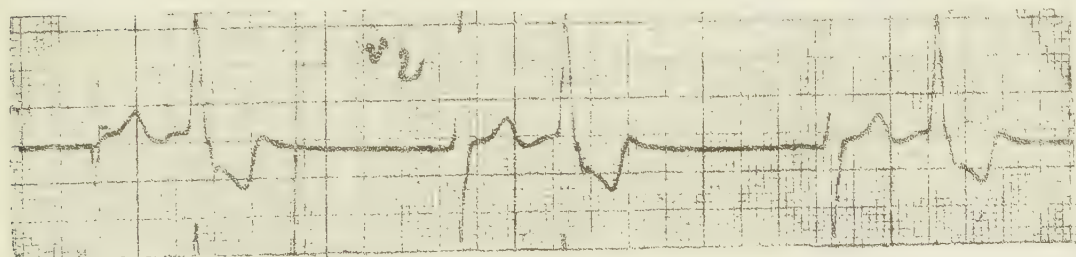
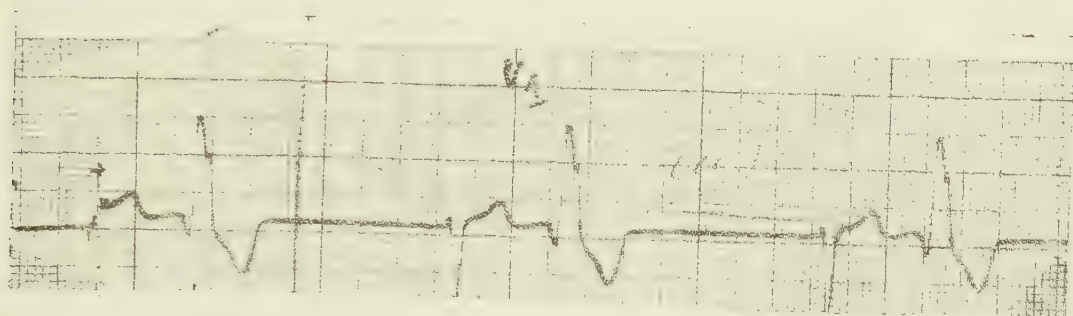
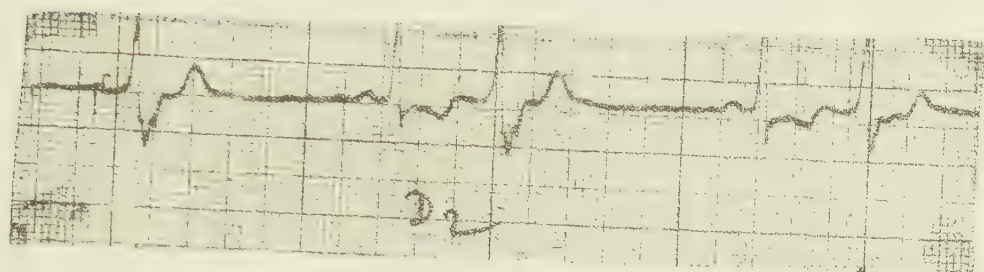
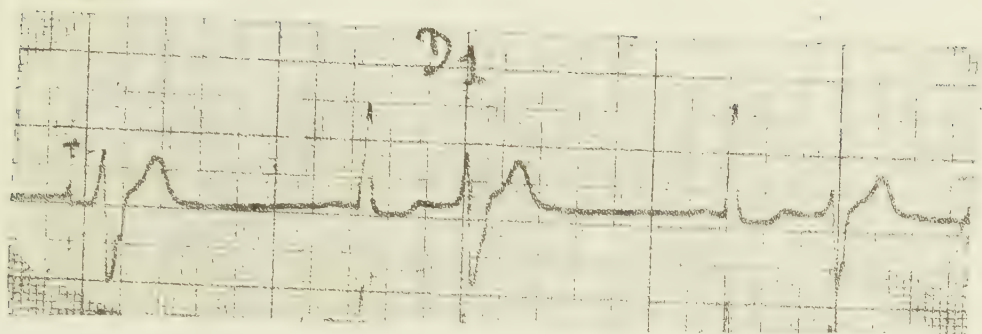
L'électrocardiogramme (n° 1 ) montrait des extrasystoles ventriculaires bigeminées.

Un lavage gastrique avec 10 litres d'eau est pratiqué.



Nº 1

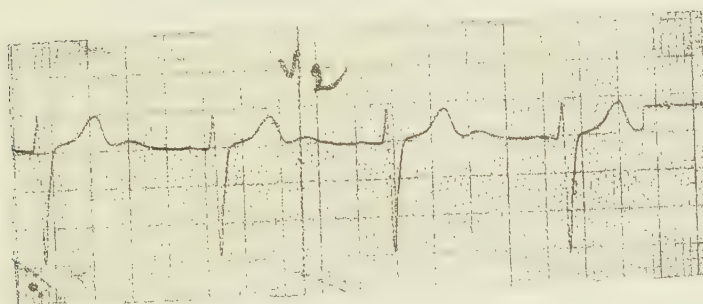
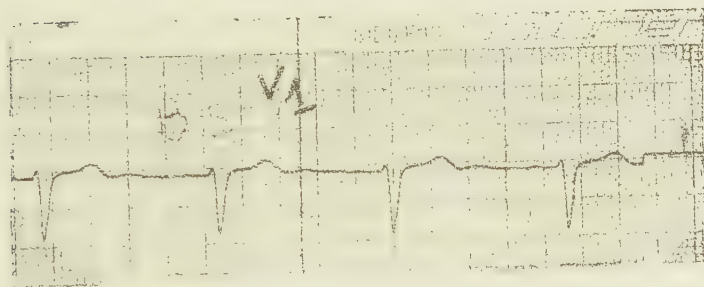
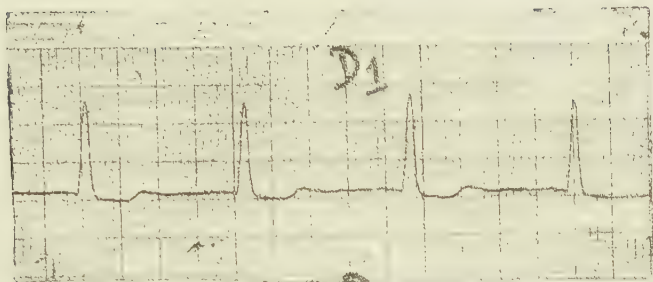
1er jour.



BS ♀ de 52 ans.  
(I.N. traitée)



2 17<sup>ème</sup> Jour



BS. ♀ de 52 ans  
(I.N. traitée)



La malade est mise sous monitoring et elle reçoit pendant 5 jours le traitement suivant :

|                  |         |
|------------------|---------|
| 1) S.G.I. 500 cc | } X 2/J |
| .CLK ? g         |         |
| . Cl Na :1g      |         |

2) Atropine : 1/2 mg/j pendant 6 jours.

Au 6ème jour les vomissements ont disparu. Les perfusions sont interrompues mais l'administration de potassium est maintenue à la dose de 2 g/j pendant 9 jours.

L'ionogramme sanguin s'étant normalisé.

L'électrocardiogramme commence à se normaliser vers le 11ème jour.

Le 17ème jour, la malade ne présente plus de troubles ioniques et électriques (cf. électro n° 2 ).

La malade est alors adressée en cardiologie pour son insuffisance mitrale.

Au total, madame B.S. âgée de 52 ans porteuse d'une insuffisance mitrale, est hospitalisée en Réanimation-Toxicologie pour intoxication volontaire à la Digitaline.

A son entrée, elle présente :

- sur le plan clinique : des vomissements, des douleurs abdominales et des vertiges.
- Sur le plan biologique : une hypokaliémie.
- Sur le plan électrique : des extrasystoles ventriculaires bigeminées.

Un lavage gastrique est pratiqué. La malade est mise sous monitoring, dès son admission.



Le traitement suivant est administré :

- . CLK : 4 g/j pendant 5 jours en perfusion,
- . Atropine : 1/2 mg/j pendant 6 jours, puis CLK per os : 2g/j, pendant 9 jours.

La malade quitte le service guérie le 17ème jour, et elle est évacuée en cardiologie pour son insuffisance mitrale.

---

Les signes observés chez nos 30 malades ont été les suivants :

1) Les signes cliniques

- Les troubles digestifs :

a) Les vomissements : ont été retrouvés chez 26 sujets hospitalisés pour intoxication aigue par les digitaliques. Ils ont été absents chez 4 malades (obs. 17, 21, 2, 28 et 29).

La durée moyenne de ces vomissements a été de 3 jours avec des extrêmes allant de 1 jour à 5 jours.

b) Les douleurs abdominales : ont été retrouvées dans 16 cas. Elles ont toujours existé avec des vomissements.

c) La diarrhée : n'a été observée que chez deux de nos malades qui vomissaient également (obs. 1 et 9).

d) La nausée : a été retrouvée dans 4 cas. Chez 2 malades, les nausées ont remplacées les vomissements, dans un autre cas elles ont précédées les vomissements et dans un autre cas, elles ne sont survenues qu'après la disparition des vomissements.



e) La sialorrhée : n'est observée que dans un cas. Elle était associée à des vomissements et à des douleurs abdominales.

De plus si l'on se réfère à nos observations, tous les signes digestifs ont totalement inexisté dans deux cas (obs. N° 17 et 29). Ceci montre que les signes digestifs ont existé dans 93,3% des cas. (cf. tableau).

Nombre de cas et pourcentage des signes digestifs observés.

| Signes digestifs     | Nombre de cas | Pourcentage |
|----------------------|---------------|-------------|
| Vomissements         | 26            | 86,6 %      |
| Douleurs abdominales | 16            | 53,3 %      |
| Diarrhée             | 2             | 6,6 %       |
| Nausée               | 4             | 13,3 %      |
| Sialorrhée           | 1             | 3,3 %       |

#### - Les troubles neuro-sensoriels

Nous avons noté leur existence chez 26 malades. Il s'agit essentiellement de vertiges et de céphalées. Une insomnie est notée dans deux cas; des sueurs profuses dans un cas, des troubles de la conscience à type de somnolence, torpeur ou obnubilation dans 4 cas.



Les troubles oculaires à type de lautopsie, de dyschomatopsie ou de sensation de brouillard ont été retrouvés chez cinq malades, soit dans une proportion de 16,6 %.

Ces troubles neuro-sensoriels, de quelque nature qu'ils soient, ont manqué dans 4 cas.

Dans 11 cas, nous avons retrouvé un seul signe neuro-sensoriel. Chez 15 malades il est noté association de 2 ou 3 signes (céphalées-vertiges-essentiellement).

La durée moyenne de ces troubles a été de 4 jours avec des extrêmes allant de 1 jour à 6 jours.

- La tension artérielle : nous n'avons pas observé de variation significative de la tension artérielle.

### C) ETUDE ELECTRIQUE

Les troubles électriques retrouvés dans notre statistique ont été les suivants :

1/ Troubles de la repolarisation : ils ont existé chez 27 malades soit dans la proportion de 90 % des cas.

2/ Troubles de la conduction : ils ont été retrouvés chez 12 malades représentant ainsi 40 % des cas. Il s'agit essentiellement de blocs auriculo-ventriculaires. Le bloc sino-auriculaire n'a été observé que dans un cas (obs. n° 26).

3/ Troubles de l'excitabilité : ils sont également notés, qu'il s'agisse de troubles normotropes, de troubles hétérotropes passifs ou de troubles hétérotropes actifs. (cf. n° 9 ).



a) Les troubles normotropes : sont retrouvés chez 22 malades. Il s'agit essentiellement d'une bradycardie sinusale. La tachycardie sinusale n'a été présente que dans un cas.

b) Troubles hétérotropes passifs : sont rarement retrouvés dans notre statistique : il s'agit :

- d'un rythme ventriculaire : 1 fois
- d'une migration du Pacemaker : 1 fois.

Les phénomènes d'échappement n'ont jamais été retrouvés.

c) Troubles hétérotropes actifs : ont également été noté. En effet nous avons observé par 2 fois des extrasystoles supraventriculaires et 5 fois des extrasystoles ventriculaires. Ces extrasystoles ventriculaires revêtaient toutes l'aspect d'un bigeminisme.

La tachycardie ou une fibrillation ventriculaire n'ont jamais été notées. Par contre chez un malade, il est constaté l'apparition d'une fibrillation auriculaire.

En outre, il est intéressant de noter qu'un malade (obs. N° 18), a présenté une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Nous ne sommes pas en mesure de dire si cet état a été induit par la digitaline ou s'il existait avant l'absorption de la drogue, d'autant plus que nous ne connaissons pas la dose exacte ingérée et que le malade est porteur d'une maladie mitrale.



Tableau n° 9 : Troubles électriques observés dans notre statistique

| T r o u b l e s               | Nombre de cas | Pourcentage |
|-------------------------------|---------------|-------------|
| Troubles de la repolarisation | 27            | 90 %        |
| Troubles de la conduction     | 12            | 40 %        |
| Troubles de l'excitabilité    | 24            | 80 %        |



D) ANALYSE BIOLOGIQUE

Un ionogramme sanguin est pratiqué chez tous les malades de façon quotidienne et ce jusqu'à la normalisation de la natremie et de la kaliemie. Un ionogramme est également pratiqué au moment de la sortie du malade.

a) La natrémie : ne montre pas de variations notables. Tous les malades sauf un (obs. N° 20) avaient un sodium sanguin compris entre 137 et 143 meq/l.

b) La Kaliemie : est souvent perturbée.

En effet le potassium sanguin a été inférieur à 4 meq/l chez 17 malades. Chez 13 sujets la kaliemie a été normale.

Une hyperkaliemie franche n'est jamais retrouvée et ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces malades ont déjà perdu des électrolytes par les vomissements et éventuellement par la diarrhée au moment de leur hospitalisation dans le service.

c) Le pH : nous ne sommes pas en mesure de tirer des conclusions quant aux variations de ce paramètre car cet examen n'a pas été pratiqué chez tous les malades. En effet 6 malades seulement ont eu un pH. (obs. N° 1, 3, 8, 15, 17, 19). Dans tous ces cas il est normal.

d) Le magnésium : il n'a pu être dosé, notre laboratoire, il y a quelques années, n'était pas équipé pour pratiquer les dosages de cet ion.



VII/ NOTRE THERAPEUTIQUE



## A) LES ARMES THERAPEUTIQUES

1) Le lavage gastrique : il est pratiqué dès l'arrivée du malade dans le service. Il est pratiqué de façon systématique chez les sujets qui arrivent dans le service durant les 8 heures qui suivent l'incident. Il n'a jamais été fait sous couverture d'une intubation trachéale, car tous les malades étaient conscients.

La quantité de liquide utilisée est de 5 à 10 litres.

20 sujets répondant à ces normes ont bénéficié de cette thérapeutique.

2) Le potassium : est prescrit de façon systématique à tous les malades, quand les vomissements sont importants, la solution K.I.G. par voie intraveineuse est administrée quand les vomissements sont absents ou peu importants, la voie buccale est préférée à la voie intraveineuse.

La forme utilisée est le chlorure de potassium.

La posologie est guidée par l'ionogramme sanguin. En effet la dose minimum utilisée a été de 1,5 g/j, la dose maximum de 6 g/j.

La majorité des malades a reçue 3 à 4 g/j.

La prescription de potassium a été maintenue systématiquement jusqu'à la sortie du malade de façon à maintenir la kaliémie dans les limites supérieures de la normale.

3: L'atropine : est utilisée chez 21 malades. La dose administrée a été de 1/2 à 1,5 mg/j par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

La durée de prescription d'atropine est variable d'un sujet à l'autre (de 3 à 11 jours selon le cas). La durée moyenne a été de 5 jours.

Nous l'avons utilisée pour lutter contre les vomissements.

Dans un cas nous l'avons remplacé par du métoclopramide (Primperan).



4) Le Dihydan : n'est utilisé que chez un malade qui présentait des extrasystoles ventriculaires polymorphes.

5) EDTA sodique : qui est une drogue fréquemment utilisée dans les intoxications aiguës par les digitaliques, n'a jamais été utilisée.

6) Le repos au lit : tous les malades en ont bénéficié.  
En effet les malades ont gardé le lit durant toute la durée de l'hospitalisation qui est en moyenne de 12 jours dans notre statistique.

## B) LES RESULTATS

30 sujets ayant absorbé des digitaliques durant la période allant du 1er Janvier 1966 au 31 décembre 1972 ont été hospitalisés dans le service de Réanimation-Toxicologie.

Le traitement entrepris, associant le lavage gastrique, le repos au lit, le potassium, et l'atropine a été satisfaisant puisque aucun décès n'a été enregistré.

Tous les malades ont quitté le service guéris en 8 à 20 jours.



VIII/ II- ANALYSE DETAILLE DES OBSERVATIONS CONCERNANT LES 30 MALADES



| Evolution<br>Tous<br>Hosp. | Traitement                                                                               | No.<br>/K   | T.A      | Bouls | Tr. ECG                                                                           | Tr. Neuro<br>Sensoriels<br>Durée             | Signes<br>digestifs<br>Durée              | Produit<br>et Q                                    | Tiges<br>Prévit<br>autres | Vol. | Acc. |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|------|------|
| Bonne<br>+ 12j             | Lavage gastrique<br>Atropine = 1mg/17j<br>K.I.G<br>↳ 3g/1<br>puis CLK par os: 2g/1/8j    | 138<br>/4   | 10<br>/4 | 42    | Bradycardie<br>sinusale<br>sous diminution<br>de ST-                              | Céphalées<br>Vertiges<br>polt 3j             | Vomiss <sup>5</sup><br>D. Abdo<br>polt 5j | Acyland<br>45 cps                                  | —                         | Vol. | Acc. |
| Bonne<br>+ 11j             | Lavage gastrique<br>Atropine = 1mg/16j<br>K.I.G<br>↳ 4g/1/17j<br>puis CLK par os 2g/1/1j | 137<br>/3,7 | 11<br>/6 | 35    | Bradycardie<br>sinusale -<br>B.A.V du 1 <sup>er</sup><br>degré<br>cupule digitale | Céphalées<br>Dyschrom-<br>atopsie<br>polt 2j | Vomiss <sup>5</sup><br>D. Abdo<br>polt 4j | Digitale<br>q <sup>10</sup><br>q <sup>10</sup> = ? | I.M                       | Vol. | Acc. |
| Bonne<br>+ 12j             | Atropine = 1mg/18j<br>K.I.G<br>↳ 2g/1j puis<br>CLK par os: 2g/1/5j                       | 140<br>/4,1 | 12<br>/7 | 68    | B.A.V du<br>2 <sup>er</sup> degré                                                 | Insomnies<br>polt 2j                         | Vomiss <sup>5</sup><br>polt 3j            | Cécliland<br>1/8 par os                            | —                         | Vol. | Acc. |
| Bonne<br>+ 18j             | Lavage gastrique<br>Atropine = 1,5mg/11j<br>CLK = 3g/1/12j<br>K.I.G<br>↳ 2g/1/6j         | 143<br>/3,6 | 16<br>/9 | 62    | B.A.V<br>complet<br>Appelativement<br>de ST                                       | Vertiges<br>polt 2j                          | Vomiss <sup>5</sup><br>D. Abdo<br>polt 5j | Acyland<br>q <sup>10</sup> = ?                     | H.T.A                     | Acc. | Acc. |
| Bonne<br>+ 14j             | K.I.G<br>↳ 4g/1/7j<br>puis CLK par os 2g/1/1j                                            | 142<br>/3,9 | 14<br>/7 | 60    | Bradycardie<br>sinusale -<br>cupule digitale                                      | —                                            | Vomiss <sup>5</sup><br>polt 4j            | Digitale<br>60 cps                                 | I.C                       | Acc. | Acc. |



|                         |     |                    |                                   |                                                           |                                                 |                                                                                                   |     |                |                   |                                                                                                       |                 |
|-------------------------|-----|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| B.S<br>52ans/♀<br>N° 6  | Vol | I.M                | Digitaline<br>$\frac{1}{2}$ grain | Vomissements<br>D. Abd.<br>p <sub>ok</sub> 3 j            | Vertiges<br>p <sub>ok</sub> 2 j                 | Sous-décollage<br>de ST -<br>Bicervinisme<br>ventriculaire fide<br>jusqu'en V7                    | 60  | $\frac{12}{6}$ | $\frac{138}{29}$  | - Lavage gastrique<br>- Atropine = $\frac{1}{2}$ mg j/6 j<br>- CLK = 4 g j/5 j<br>puis CLK 2 g j/19 j | Bonne<br>+ 17 j |
| K.F<br>58ans/♀<br>N° 7  | Vol | —                  | Céclanide<br>100 g <sub>99</sub>  | Nausées<br>Vomissements<br>D. Abd.<br>p <sub>ok</sub> 2 j | Asthénie<br>céphaliques<br>p <sub>ok</sub> 3 j  |                                                                                                   | 40  | $\frac{15}{6}$ | $\frac{138}{3,4}$ | - Lavage gastrique<br>- Atropine = $\frac{1}{2}$ mg j/6 j<br>- K.I.G<br>↳ 4 g j/10 j                  | Bonne<br>+ 18 j |
| B.K<br>60ans/♀<br>N° 8  | Acc | I.C                | Digitaline<br>g <sub>99</sub> ?   | Vomissements<br>D. Abd.<br>p <sub>ok</sub> 2 j            | Céphaliques<br>p <sub>ok</sub> 5 j              | Bradycardie<br>avec B.B. G<br>du 1 <sup>er</sup> degré                                            | 62  | $\frac{13}{8}$ | $\frac{142}{3,6}$ | - CLK = 2 g j/8 j<br>- Atropine = 1 mg j/5 j<br>- K.I.G<br>↳ 3 g j/6 j                                | Bonne<br>+ 9 j  |
| H.O<br>24ans/♀<br>N° 9  | Vol | I.C<br>+<br>goître | Digitaline<br>$\frac{1}{2}$ grain | Vomissements<br>D. Abd.<br>p <sub>ok</sub> 4 j            | Asthénie<br>Vertiges<br>p <sub>ok</sub> 6 j     | Tachycardie<br>avec B.B. G                                                                        | 136 | $\frac{14}{7}$ | $\frac{140}{2,8}$ | - Atropine = $\frac{1}{2}$ mg j/6 j<br>- CLK = 5 g j/5 j<br>puis CLK = 2 g j/19 j                     | Bonne<br>+ 20 j |
| A.L<br>53ans/♂<br>N° 10 | Vol | —                  | Digitaline<br>50 g <sub>99</sub>  | Vomissements<br>p <sub>ok</sub> 2 j                       | Obnubilés<br>céphaliques<br>p <sub>ok</sub> 4 j | Extrasystoles<br>ventriculaires<br>bicipennées avec<br>Bradycardie - ST<br>sinnuée - ST<br>aplati | 44  | $\frac{12}{6}$ | $\frac{143}{4,4}$ | - K.I.G<br>↳ 2 g j/6 j<br>- Lavage gastrique                                                          | Bonne<br>+ 12 j |



|                          |     |                                       |                                              |                                                       |                                                                                                       |             |            |                                                                                                |                 |
|--------------------------|-----|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| K. P.<br>21 ans<br>N° 10 | ?   | D.L.M.<br>Vég.<br>q <sub>12</sub> = ? | Vomiss.<br>D. Abdo.<br>p <sub>12</sub> = 2 j | —                                                     | Bradycardie<br>Arrêt sous<br>B.A.V. de 2 <sup>ème</sup><br>dég <sup>1</sup> - capule<br>Digitale      | 65<br>9%    | 141<br>3,8 | Lavage gastrique<br>K.I.C.<br>↳ 4 g / 18 j<br>puis cli = 2 g / 17 j<br>Atropine = 2 mg / 6 j   | Bonne<br>+ 12 j |
| B.O.<br>39 ans<br>N° 10  | Vol | —                                     | Vomiss.<br>p <sub>12</sub> = 4 j             | Asténie<br>p <sub>12</sub> = 5 j                      | Bradycardie<br>Sinusale —<br>capule Digitale<br>Extrasystoles sup <sup>1</sup><br>ventric - polygraph | 40<br>12%   | 139<br>4   | Lavage gastrique<br>Dilysolan = 300 mg / j<br>p <sub>12</sub> = 7 j<br>K.I.C.<br>↳ 2 g / 140 j | Bonne<br>+ 14 j |
| H.M.<br>39 ans<br>N° 10  | Vol | —                                     | Vomiss.<br>D. Abdo.<br>p <sub>12</sub> = 2 j | —                                                     | Bradycardie<br>Sinusale —<br>capule Digitale                                                          | 62<br>13%   | 138<br>3,8 | Lavage gastrique<br>Atropine = 1/2 mg / 1/2 j<br>K.I.C.<br>↳ 3 g / j                           | Bonne<br>+ 9 j  |
| B.X.<br>21 ans<br>N° 10  | ?   | —                                     | Vomiss.<br>D. Abdo.<br>p <sub>12</sub> = 2 j | Syncope<br>cardiale<br>Vég.<br>p <sub>12</sub> = 2 j  | Bradycardie<br>— sous Digitaline<br>— B.A.V. de 1 <sup>ère</sup> deg <sup>1</sup>                     | 48<br>19,5% | 139<br>3,5 | Lavage gastrique<br>Atropine = 1/2 mg / 1/2 j<br>K.I.C.<br>↳ 4 g / 18 j                        | Bonne<br>+ 11 j |
| K.S.<br>62 ans<br>N° 10  | ?   | I.M.<br>Vég.<br>q <sub>12</sub> = ?   | Vomiss.<br>p <sub>12</sub> = 2 j             | Sensation<br>de bradycardie<br>p <sub>12</sub> = 15 j | Importance de la<br>regulation<br>B.A.V. de 2 <sup>ème</sup> deg <sup>1</sup>                         | 56<br>9%    | 140<br>4,1 | K.I.C.<br>↳ 2 g / 15 j<br>puis cli = 2 g / 15 j<br>p <sub>12</sub> = 6 j                       | Bonne<br>+ 10 j |



|                              |      |                  |                                              |                                                              |                                              |                                                                                                   |    |           |            |                                                                              |                 |
|------------------------------|------|------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| B.M.<br>62 ans / 9<br>N° 146 | Acc. | H.T.A.           | Cardiologie<br>60 g <sup>1/2</sup>           | Vomiss.<br>p <sup>1/2</sup> 2 j                              | Vertiges<br>Asthénie<br>p <sup>1/2</sup> 3 j | Bradycardie-<br>sinusale avec<br>sous-décalage<br>de ST. cupule<br>supraventriculaire.            | 44 | 19<br>12  | 143<br>3,6 | - K.I. 6<br>Lo 4 g / 16 j<br>- CK yp = 1,5 g / 17 j<br>- lavage gastrique    | Bonne<br>+ 13 j |
| A.C.<br>77 ans / 9<br>N° 147 | Vol. | —                | Digitale<br>3 g <sup>1/2</sup> ?<br>+ Valium | —                                                            | Toux<br>p <sup>1/2</sup> 1 j                 | Bradycardie<br>sinusale.<br>Appauvrissement de<br>ST-<br>D.A.V. du 1 <sup>er</sup> degré          | 52 | 11<br>5   | 140<br>3,9 | - Atropine = 4 mg / 6 j<br>- K.I. 6<br>Lo 2 g / 10 j<br>- lavage gastrique   | Bonne<br>+ 11 j |
| M.C.<br>52 ans / 9<br>N° 148 | Acc. | D.L.M.<br>Eczéma | Digitale<br>4 g <sup>1/2</sup> ?             | Vomiss.<br>p <sup>1/2</sup> 3 j                              | céphalées<br>p <sup>1/2</sup> 4 j            | crampes complètes<br>qq extrasystoles<br>Rythme Ictus ventric.<br>Intermittent                    | 72 | 12,5<br>8 | 143<br>3,8 | - K.I. 6<br>Lo 5 g / 16 j<br>puis CK = 2 g / 6 j                             | Bonne<br>+ 12 j |
| F.S.<br>33 ans / 9<br>N° 149 | Vol. | R.M.             | Digitale<br>1/3 gram                         | Vomiss.<br>D. abd.<br>p <sup>1/2</sup> 2 j                   | Asthénie<br>p <sup>1/2</sup> 3 j             | rythme sinusale<br>avec quelques<br>Extrasystoles<br>supra-ventriculaires<br>- cupule Digitalique | 76 | 10<br>6   | 144<br>4,4 | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1/2 mg / 14 j<br>- K.I. 6<br>Lo 2 g / 5 j | Bonne<br>+ 8 j  |
| A.K.<br>38 ans / 9<br>N° 150 | Vol. | I.C.             | Digitale<br>4 g <sup>1/2</sup> ?             | Vomiss.<br>D. Abdom.<br>plus Nausées<br>p <sup>1/2</sup> 3 j | Vertiges<br>p <sup>1/2</sup> 5 j             | Appauvrissement<br>de ST-<br>Extrasystoles<br>ventriculaires<br>Prévenues                         | 62 | 19<br>5   | 135<br>3,7 | - K.I. 6<br>Lo 3 g / 18 j<br>- CK yp = 2 g / 10 j                            | Bonne<br>+ 15 j |



|                          |     |       |                                 |                                                      |                                                   |                                                                                                              |    |        |        |                                                                                                         |                 |
|--------------------------|-----|-------|---------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| T.A<br>2.4 am/p<br>N° 24 | Acc | I.C   | Digitale<br>40 mg/j<br>polt 5 j | Nausées<br>D. Abd.<br>polt 3 j                       | Xanthoprim<br>polt 4 j                            | Bradycardie<br>sans décollage<br>de S.T.<br>qt: fortement<br>diminué -<br>qq extrasystoles<br>ventriculaires | 44 | 13/6   | 138/42 | - K.I.G<br>↳ 28 j / 9 j<br>- puis UK = 28 j / 5 j<br>- atropine = 1/2 mg / 18 j                         | Bonne<br>+ 16 j |
| B.O<br>4.6 am/p<br>N° 22 | Vol | D.L.M | Angélique<br>20 cps             | Vomissements<br>D. Abdom<br>gial couleur<br>polt 4 j | vertiges<br>céphalées<br>polt 3 j                 | Bradycardie<br>minimale avec<br>Importants troubles<br>de la repolarisation                                  | 62 | 14/6,5 | 142/41 | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1/2 mg / 15 j<br>- K.I.G<br>↳ 28 j / 6 j                             | Bonne<br>+ 8 j  |
| T.H<br>2.8 am/p<br>N° 23 | Vol | ---   | Digitale<br>1/2 g/j             | Vomissements<br>polt 3 j                             | Dyschroma-<br>topie<br>polt 2 j                   | sans décollage<br>de S.T -<br>B.A.V du 1 <sup>er</sup> degré<br>Bradycardie                                  | 48 | 12/5,5 | 140/38 | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1 mg / 15 j<br>- K.I.G<br>↳ 48 j / 6 j                               | Bonne<br>+ 11 j |
| A.C<br>2.1 am/p<br>N° 24 | Vol | ---   | Digitale<br>1/2 g/j             | Vomissements<br>polt 2 j                             | Asthénie<br>céphalées<br>polt 4 j                 | Bradycardie<br>minimale -<br>cupule digitoale                                                                | 40 | 11/6   | 138/39 | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1 mg / 15 j<br>- K.I.G<br>↳ 38 j / 5 j                               | Bonne<br>+ 12 j |
| B.M<br>5.6 am/p<br>N° 25 | Acc | I.V.G | cardinale<br>1/2 g/j            | D. Abd.<br>Vomissements<br>polt 2 j                  | vertiges<br>Sommolence<br>Euphorhymie<br>polt 3 j | S/décollage de ST<br>- cupule digitoale<br>- B.A.V du 2 <sup>nd</sup> degré<br>- Bradycardie<br>minimale     | 60 | 13/7   | 140/41 | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1 mg / 6 j<br>- K.I.G<br>↳ 28 j / 4 j<br>puis UK p. ad = 28 j / 15 j | Bonne<br>+ 12 j |



|                            |      |   |                                 |                                      |                                                 |                                                                                                                                                                                                                             |     |      |         |                                                                                                                           |                   |
|----------------------------|------|---|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| C.D<br>4 ans / ♂<br>N° 286 | Acc  | — | Digitale<br>g.s.<br>1/2 gram    | Vomiss<br>Doulou<br>Abdom.<br>p. 3 j | Somnolence<br>p. 3 j                            | Blac sino-aural<br>Tremble de la<br>repetantion vertice<br>puls BAV du 1 <sup>er</sup><br>degré - migration<br>du 3 <sup>er</sup> au 2 <sup>er</sup> du<br>Noeud sino-aor<br>la v. sup. Junctionnelle<br>AV - QT très court | 72  | 10/5 | 140/93  | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1/2 mg / 1 j<br>- K I.C<br>- Lp 2 g / 15 j<br>- CK sinop = 1 à 2 cc<br>par jour p. 3 j | Date<br>+ 15 j    |
| S.H<br>4 ans / ♀<br>N° 27  | Acc  | — | cedilant<br>g.s. q. 1           | Vomiss<br>p. 1 j                     | —                                               | - Bradycardie<br>sinusale.<br>- cupule digitale                                                                                                                                                                             | 68  | 10/6 | 142/41  | - Lavage gastrique<br>- Atropine = 1/2 mg / 1 j<br>- CK sinop = 1 à 2 cc<br>p. 3 j                                        | sinusale<br>+ 8 j |
| T.Z<br>33 ans / ♀<br>N° 28 | Vol. | — | Lamier<br>rose                  | nausées<br>p. 2 j                    | obnubilati<br>photoplatie<br>mydriase<br>p. 3 j | Bradycardie<br>sinusale.<br>cupule digitale                                                                                                                                                                                 | 60  | 9/5  | 143/43  | - Lavage gastrique<br>- CK = 1,5 g / 15 j                                                                                 | Respir<br>+ 6 j   |
| D.M<br>20 ans / ♀<br>N° 23 | Vol  | — | Infection<br>de l'urine<br>1000 | <del>nausées</del><br>—              | vertiges<br>obnubilati<br>p. 5 j                | Tachycardie<br>sinusale avec<br>B.A.V du 1 <sup>er</sup> degré<br>- cupule digitale                                                                                                                                         | 110 | 10/7 | 142/111 | - K.I.C<br>- Lp 2 g / 15 j<br>- Atropine = 1/2 mg / 1 j                                                                   | 12 j              |
| B.C<br>40 ans / ♀<br>N° 30 | Vol. | — | menue<br>de l'urine<br>1000     | Vomiss<br>D. Abdom.<br>p. 3 j        | Somnolence<br>p. 2 j                            | Visio <sup>ns</sup> troubles<br>de la réfraction                                                                                                                                                                            | 78  | 9/6  | 140/100 | CK sinop =<br>2 g / 15 j                                                                                                  | 5 j               |



IX/ C O N C L U S I O N



- Les différentes données de la littérature,
- les données recueillies dans le service, nous permettent de dégager les points suivants, concernant l'intoxication aiguë par les digitaliques.

1) Sur le plan étiologique : il s'agit d'une intoxication peu fréquente. Elle ne représente chez nous, que 0,9 % des intoxications.

Elle intéresse surtout le sexe féminin (25 femmes).

La drogue utilisée a été surtout la digitaline. Dans trois cas, il s'agissait d'une intoxication par le laurier-rose.

2) Sur le plan clinique : les signes importants à dégager sont :

- les signes digestifs à type de vomissements surtout.
- Les troubles neurosensoriels essentiellement.

Les vertiges et les céphalées ont dominé la symptomatologie clinique.

3) Sur le plan pathogénique : la théorie ionique est actuellement la plus admise par la majorité des auteurs.

En effet selon cette théorie, lors d'une intoxication par les digitaliques on assiste :

- à un blocage du transport actif de  $\text{Na}^+$  à la suite d'une réaction du glucoside avec l'ATPase.

- A une sortie de  $\text{K}^+$  de la cellule myocardique.

- A une augmentation de la concentration du  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire.

4) Sur le plan thérapeutique : le lavage gastrique, le repos au lit, l'administration de chlorure de potassium suivant les données de l'ionogramme, et l'administration d'atropine par voie sous cutanée ou intraveineuse ont donné de bons résultats chez les 30 sujets hospitalisés pour intoxication aiguë par les digitaliques. En effet, les 30 malades ont quitté le service guéris.



*B* I B L I O G R A P H I E

---



1. AGARWAL B.L. et al. - Digitalis induced paroxysmal atrial tachycardia with AV block. Br Heart J 34 : 330-5, 1972.
2. AGARWAL B.L. et al. - Atrial flutter. A rare manifestation of digitalis intoxication. Br Heart J 34 : 392-5, 1972.
3. BAUER R. et coll. - (Complete atrioventricular block caused by digitalis poisoning in an infant).  
Wien. Klin.Wschr. 81, 116 passim, 14 feb. 1969
4. BELLER G.A. et coll. - Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations.  
N. Engl. J. Med. 284, 989-97, 6 May 1971.
5. BIGGER J.T. Jr. et coll. - Digitalis toxicity : drug interactions promoting toxicity and the management of toxicity. (168 réf.).  
Semin. Drug. Treat. 2, 147-77, Autumn 1972.
6. BAZZANO G. et al. - Digitalis intoxication. Treatment with a new steroid-binding resin JAMA 220 : 828-30, 1972.
7. BISMUTH C. - Intoxication digitalique. G.M.F. 76 : 3795-3805, 1969.
8. BISMUTH C. et coll. - L'hyperkaliémie dans l'intoxication digitalique massive. Biomédecine, 19, (4), 152-5, 10Avril 1973.
9. BURCKHARDT D. et al. - Digitalis poisoning. Diagnosis and therapy.  
Praxis 60 : 1705-11, 1971.
10. CARAPANCEA M. - Manifestations et mécanismes neuropsychophtalmologiques de l'intoxication digitalique.  
Rev. Otoneuroophtal. 39, 433-40, déc. 1967.
11. CAIDWELL J.H. et al. - Interruption of the enterohepatic circulation of digitoxin by cholestyramine. I. Protection against lethal digitoxin intoxication. J.Clin Invest 50 : 2626-37, 1971.
12. CHOPRA D. - Digitalis toxicity and serum levels. N Engl J Med 285 : 1540-1, 1971.
13. CHUNG E.K. - Digitalis intoxication. Postgrad Med J 48 : 163-79, 1972  
(75 ref.)



14. CHUNG E.K. - Digitalis induced multifocal ectopic beats and rhythms. Postgrad Med J 50 : 245-7, 1971.
15. DELEON A.C. Jr. - Digitalis toxicity. Med Ann DC 31 : 169-70 : 1972.
16. DENTAN M. - Contribution à l'étude des intoxications aiguës massives par les digitaliques (Thèse, Paris 1967).
17. DEROBERT L. - Intoxications et maladies professionnelles. Ed. Méd. Flammarion. Paris.
18. DOUGLAS E.F. et al. - Three per second spike - wave in digitalis toxicity. Report of a case Arch Neurol 25 : 373-5, 1971.
19. EFTYMIADIS T. et al. - Intoxications imprévisibles et digitaliques. Cah. Med. 12, (15), 1311-7, 30 nov. 1971.
20. FEURSTEIN J. et coll. - Epilopie à manifestations respiratoires avec apnées prolongées au cours d'une intoxication digitalique massive. Rev. Neurol. 117, (3), 533-4, 1967.
21. FISCH C. - Digitalis intoxication. J.A.M.A. 216, 1770-3, 14 Jun 1971.
22. FLAMENT F. et coll. - Aspects particuliers de l'intoxication digitalique, fibrillation et flutter auriculaires. Acta Cardiol. (Brux) 24, 496-504, 1969.
23. FOGELMAN A.M. et al. - Feasibility of plasma-digoxin in differentiating toxic from non-toxic patients. Lancet 2 : 727-9, 1971.
24. FRICKE G. et al. - Paroxysmal auricular tachycardia with atrioventricular blockade in digitalis intoxication. Med Welt 44 : 1744-6, 1971.
25. GARDELL C. et al. - Effect of dl methionine on the protective action of spironolactone at the time of digitonin poisoning in rats. Eur J Toxicol 3 : 107-9, 1970.
26. GAULTIER M. et al. - Intoxication digitalique aiguë (70 obs.). Bull Mem Soc Med Hôp 119 : 247-274, 1962.
27. HARRISON D.C. et coll. - Role of hypoxia in digitalis toxicity. Amer. J. Med. Sci. 256, 352-9, déc. 1962.
28. HESSEL F. et coll. - Les intoxications digitaliques massives. J. Méd. Strasbourg. 2, (3), 215-20, Mars 1971.
29. HOBSON J.D. et coll. - Digoxin serum half-life following suicidal digoxin poisoning. J.A.M.A. 223, (2) 147-51, janv. 1973.
30. HOLLISTER R.M. et al. - The Wotman test for digitalis toxicity : a preliminary report. J. Tenn Med Assoc 64 : 679-80, 1971.



31. HOLZMANN M. - Digitalis - induced arrhythmias. G. Ital Cardiol 2 : 166, 1972.
32. JORDA F. - Intoxication aiguë à la digitale.  
Cah. Anesth. 16, 23-42, Jan-Feb. 1968.
33. JORGENSEN A.W. et al. - Digitalis intoxication. Acta Med Scand 188 : 179-83, 1970.
34. KASTOR J.A. et coll. - Recognition of digitalis intoxication in the presence of atrial fibrillation.  
Ann. Int. Med. 67, 1045-54, nov. 1967.
35. LACROIX et ZIGLIARA - Cours de pharmacie (Alger).
- 35 bis. LELY A.H. et al. - Non-cardiac symptoms of digitalis intoxication.  
Am Heart J 83 : 149-52, 1972 (31 ref.).
36. LE ROHELLEC G. - Intoxication digitalique. Livrets du Médecin I : 7-14, 1969.
37. LIVANOU T. et al. - Digitalis toxicity. Lancet I : 1037, 1972.
38. LOWN B. et coll. - Digitalis intoxication : clinical and experimental assessment of the degree of digitalization.  
In : Marks, Bernard H, Weissler, Arnold M, Ed. Basic and clinical pharmacology of digitalis. Proceedings of a symposium. Springfield, Charles C. Thomas, 1972, pp. 299-318.
39. MANDEL W.J. et al. - Diphenidol : a new agent for the treatment of digitalis induced arrhythmias. Electrophysiologic and hemodynamic studies. Am J Cardiol 30 : 67-73, 1972.
40. MALLION J.M. et coll. - Revue générale des aspects pharmacologiques, cliniques et thérapeutiques de l'intoxication digitalique aiguë. A propos de 8 cas personnels et 124 observations de la littérature. Lyon Med. Med. 9, (1), 7-28, 15 Jan. 1973.
41. PEBAY-PEYROULA F. et coll. - Intérêt du dosage des digitaliques en toxicologie clinique.  
Ann. Med. Int. (Paris) 121, 1081-7, déc. 1970.
42. POTTER M. et al. - L'intoxication digitalique massive. (Biblio).  
Masson Ed. Paris, 1964.
43. QUIRET J.C. et coll. - Intoxication digitalique.  
J. Med. Nord Est. 8, (10), 51-76, déc. 1971.
44. ROOS J.C. - Salivary electrolytes and digitalis intoxication. Geneeskd 116 : 1022, 1972.
45. ROSEN M.R. et al. - Digitalis intoxication studied with microelectrodes techniques. Bull NY Acad Med 47 : 1232, 1971.



46. ROTSZTAIN A. - Atrial flutter secondary to digitalis intoxication.  
Report of a case. Med. Ann. Dc. 39, 425-7, Aug. 1970.
47. SANER R.P. et al. - Digitalis hypersensitivity and its treatment using  
inhibition of beta receptors. Helv Med Acta Suppl 50 : 121-2, 1970.
48. SCHMIDT D.H. et al. - Reversal of digoxin toxicity with specific  
antibodies. J.Clin Invest 50 : 1738-44, 1971.
49. SCOTT W.J. Jr et al. - The comparative acute toxicity of two cardiac  
glycosides in adult and new-born rats. Toxicol Appl Pharmacol  
20 : 599-601, 1971.
50. SELLER R.H. - The role of magnesium in digitalis toxicity. Am Heart J  
82 : 551-6, 1971.
51. SOLOFF L.A. - Digitalis toxicity. Lancet I : 1284, 1972.
52. VALERE P.E. et coll. - Troubles du rythme par surdosage digitalique.  
Ann. Méd. Int., 123, (3), 199-211, mars 1972 (24 réf.)
53. WARREN M.C. et coll. - Digitalis toxicity. II. The effect of metabolic  
alkalosis. Amer. Heart. J. 75, 358-63, mar 1968.
54. WOTMAN S. et coll. - Salivary electrolytes in the detection of digitalis  
toxicity. (Réf. 18). New. Engl. J. Med. 285, (16), 871-6, 14  
oct. 1971.
55. ZIDANE L. - Contribution à l'étude des intoxications aiguës (A propos  
de 3332 cas). Thèse Alger 1972.
56. Pharmacologie clinique des troubles du rythme et de la contrac-  
tion cardiaque.  
Paris 17 - 18 / XII / 1971. Hopital Tenon.



# TABLE DES MATIERES

PAGES :

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                    | 3  |
| LES SUBSTANCES A ACTION DIGITALIQUE .....                             | 10 |
| ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'INTOXICATION DIGITALIQUE.....           | 26 |
| ETUDE THEORIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LES<br>DIGITALIQUES ..... | 37 |
| ETUDE THERAPEUTIQUE .....                                             | 47 |
| ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS .....                            | 52 |
| NOTRE THERAPEUTIQUE.....                                              | 68 |
| ANALYSE DETAILLEE DES OBSERVATIONS CONCERNANT LES 30<br>MALADES ..... | 71 |
| CONCLUSION .....                                                      | 78 |
| BIBLIOGRAPHIE.                                                        |    |





